

VÍRUS E FISSURAS OROFACIAIS: UM HISTÓRICO ISOLADO E DE ASSOCIAÇÃO

Recebido em: 24/02/2023

Aceito em: 28/03/2023

DOI: 10.25110/arqsaude.v27i3.2023-001

Thiago Silva Messias¹
Kaique Cesar de Paula Silva²
Thiago Carvalho da Silva³
Simone Soares⁴

RESUMO: Os vírus são microrganismos comumente associados as doenças e infectam todos os seres vivos. Atuam de forma direta e indireta levando a pressão seletiva, com papel significativo e ainda em exploração no planeta. As fissuras orofaciais são anomalias congênitas de etiologia complexa e multifatorial, sendo as infecções virais durante a gestação um dos possíveis fatores etiológicos. A história da humanidade frente aos vírus e fissuras orofaciais de forma isolada é vasta, remontando a períodos antes de Cristo, seja por meio de leis para o controle de pragas e/ou por lendas de míticas criaturas deificadas e/ou demonizadas, cuja criação está fundamentada na Teoria Alegórica do surgimento das mitologias, demonstrando assim o interesse do ser humano e sua curiosidade em inovação e explicação destes assuntos. Considerando a relevância histórica, bem como a possível relação etiológica destes dois elementos, uma revisão da literatura foi realizada para apresentar a história mitológica e científica dos vírus e fissuras orofaciais, de forma isolada e associadas para fins de comparação. Para isso, foram utilizadas as bases PubMed/Medline, SciElo, LILACS e Portal Periódicos (CAPES) com os descritores: *Virus, Anomalias/Anomalies, Virus and Anomalias/Virus and Anomalies, A History of viruses/História dos vírus, Virus and History/História and Virus, Virus and Myth/Virus and Mito, Anomalias and Mitos/Anomalies and Myths, Vampires and Virus/Vampiros and Virus*. Enquanto o histórico mitológico é cheio de teorias contraditórias, o histórico científico acadêmico se revela coerente, porém resistente as novas áreas de atuação, não ponderando novas possibilidades e limitando a exploração científica, que só pôde ser alcançada nos séculos atuais. Quanto a associação, a linha de pesquisa relacionando vírus e fissuras orofaciais não possui nem meio século de existência, propiciando um grande campo a ser explorado e na mesma medida limitando os benefícios em prevenção que poderiam ser obtidos através destes estudos.

PALAVRAS-CHAVE: Vírus; Fenda Labial; Fissura Palatina; Malformação.

¹ Doutor em Ciências da Reabilitação. Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais (HRAC – USP) – Bauru, SP. E-mail: tsilvamessias@gmail.com

² Doutor em Ciências da Reabilitação. Universidade Nove de Julho – Bauru, SP. E-mail: kaiquecesar@alumni.usp.br

³ Mestrando em Comunicação pela Faculdade de Arquitetura, Artes, Comunicação e Design pela Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – Bauru - SP. E-mail: thiago.c.silva@unesp.br

⁴ Doutora em Odontologia, Reabilitação Oral e Prótese Dentária. Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais - Universidade de São Paulo (HRAC – USP). E-mail: sisoares@usp.br

VIRUSES AND OROFACIAL CLEFTS: AN ISOLATED AND ASSOCIATIONAL HISTORY

ABSTRACT: Viruses are microorganisms commonly associated with diseases that infect all living beings, they act directly and indirectly leading to selective pressure, their role on the planet is significant and still under exploration. Orofacial clefts are congenital anomalies that have a complex multifactorial etiology, with viral infections during pregnancy being one of the possible etiological factors. The history of humanity in the face of viruses and orofacial clefts in isolation is vast, dating back to periods before Christ, whether through laws for pest control and/or legends of mythical deified and/or demonized creatures, whose creation is fundamentalized in the Allegorical Theory of the emergence of mythologies, thus demonstrating the interest of human beings and their curiosity in innovation and explanation of these subjects. Considering the historical relevance, as well as the possible etiology relationship of these two elements, we carried out a literature review to present the mythological and scientific history of viruses and orofacial clefts, isolated and associated for comparison purposes. For this intent, the bases PubMed/Medline, SciElo, LILACS and Portal Periódicos (CAPES) were selected with the descriptors: *A History of viruses/História dos vírus, Virus and History/História and Virus, Virus and Myth/Virus and Mito, Anomalias and Mitos/Anomalies and Myths, Vampires and Virus/Vampiros and Virus.* While the mythological history is full of contradictory theories, the academic, scientific history proves to be consistent, but resistant to new areas of action, not considering new possibilities and limiting scientific exploration, which can only be achieved in the present centuries. As for the association, the line of research relating viruses and orofacial clefts does not even have half a century of existence, providing a large field to be explored and at the same time limiting the benefits of prevention that could be obtained through these studies.

KEYWORDS: Viruses; Cleft Lip; Cleft Palate; Fetal Malformation.

VIRUS Y FISURAS OROFACIALES: UNA HISTORIA AISLADA Y ASOCIATIVA

RESUMEN: Los virus son microorganismos comúnmente asociados a enfermedades que infectan a todos los seres vivos, actúan directa e indirectamente provocando presión selectiva, su papel en el planeta es significativo y aún en exploración. Las hendiduras orofaciales son anomalías congénitas que tienen una compleja etiología multifactorial, siendo las infecciones virales durante el embarazo uno de los posibles factores etiológicos. La historia de la humanidad frente a los virus y las hendiduras orofaciales de forma aislada es vasta, remontándose a períodos anteriores a Cristo, ya sea a través de leyes para el control de plagas y/o leyendas de criaturas míticas deificadas y/o demonizadas, cuya creación se fundamenta en la Teoría Alegórica del surgimiento de las mitologías, demostrando así el interés del ser humano y su curiosidad en la innovación y explicación de estos temas. Considerando la relevancia histórica, así como la posible relación etiológica de estos dos elementos, realizamos una revisión bibliográfica para presentar la historia mitológica y científica de los virus y las hendiduras orofaciales, aislados y asociados para fines de comparación. Para ello, se seleccionaron las bases PubMed/Medline, SciElo, LILACS y Portal Periódicos (CAPES) con los descriptores: *A History of viruses/História dos vírus, Virus and History/História and Virus, Virus and Myth/Virus and Mito, Anomalias and Mitos/Anomalías y Mitos, Vampiros and Virus/Vampiros y Virus.* Mientras que la historia mitológica está llena de teorías contradictorias, la historia académica, científica, se muestra coherente, pero resistente a

nuevos campos de actuación, no considerando nuevas posibilidades y limitando la exploración científica, que sólo puede alcanzarse en los siglos actuales. En cuanto a la asociación, la línea de investigación que relaciona virus y hendiduras orofaciales no tiene ni medio siglo de existencia, proporcionando un gran campo a ser explorado y al mismo tiempo limitando los beneficios de prevención que podrían ser obtenidos a través de estos estudios.

PALABRAS CLAVE: Virus; Labio Leporino; Paladar Hendido; Malformación Fetal.

1. INTRODUÇÃO

Vírus são microrganismos nanoscópicos com comportamento parasitário a nível intracelular. São os organismos mais abundantes do planeta, infectando todas as células conhecidas e exercendo funções essenciais no ecossistema. Majoritariamente associados as doenças, essa característica nem de longe representa a complexidade que segue em investigação quanto a virosfera (HULO *et al.*, 2011; CONDIT, 2013; WIGG *et al.*, 2013; FLORES, 2017; SANTOS, 2021a).

Além de causar doenças, atuam como reguladores de expressão de genes de fotossíntese em células vegetais e procariontes (SULLIVAN *et al.*, 2006) e ao desenvolvimento do sistema de defesa de hospedeiros (SOREK; LAWRENCE; WIEDENHEFT, 2013). Esse grupo de microrganismos são claramente agentes influenciadores da evolução e pressão seletiva em todos os seres vivos (AAM, 2013).

Dentro da capacidade viral, como agente etiológico de doenças no *Homo sapiens*, seu potencial na causa de teratogenia e anomalias congênicas devem ser enfatizados, quando a mãe gestante é infectada. A gravidade ocasionada pela infecção varia da espécie do vírus e do estado imunológico da mãe (SILVA; MESSIAS; SILVA, 2019).

As malformações são definidas por alterações estruturais e funcionais, com etiologia diversa, como genética (alterações a nível genes e/ou cromossomais), infecções congênicas (por vírus, bactérias, protozoários), uso de drogas durante a gestação, exposição à radiação e outros fatores ambientais. Com uma mortalidade geral anual que alcança 240.000 neonatos até o primeiro mês de vida e 170.000 óbitos até os cinco anos de idade, tais malformações assumem importante papel na saúde pública. Os tratamentos, quando disponíveis e variáveis de acordo com o tipo de malformação podem ser correções cirúrgicas, uso de medicamento contínuo e acompanhamento psicológico. Quando se tratar de algumas etiologias de infecção congênita há formas de prevenção por meio de vacinas (WHO, 2022).

Dentre as malformações craniofaciais, as fissuras orofaciais (FOs), são as mais frequentes (0,2 a 0,9% a cada 1000 nascidos vivos) (OWENS; JONES; HARRIS, 1985; LOFFREDO; FREITAS; GRIGOLLI, 2001). As FOs não sindrômicas são malformações congênitas de caráter etiológico complexo e multifatorial, envolvendo fatores ambientais e relacionado a genética humana (MONLLEÓ & GIL-DA-SILVA-LOPES, 2006). Sua patogênese ocorre devido ao não fusão tecidual durante o período gestacional, podendo estar relacionada as alterações de uma ou mais vias de sinalização celular responsáveis pela migração, mitose, apoptose e diferenciação celular (KATHY *et al.*, 2009; PARKER *et al.*, 2010; NASREDDINE; EL HAJJ; GHASSIBE-SABBAGH, 2021). As FOs se não devidamente acompanhadas e reabilitadas por cuidados hospitalares especializados geram dificuldades fisiológicas, anatômicas e sociais ao paciente (AMARAL, 1996; CHAN; MCPHERSON; WHITEHILL, 2006).

Considerando os escassos e limitados estudos relacionando vírus e FOs (SILVA; MESSIAS; SILVA, 2019), o objetivo do presente estudo consiste em uma revisão de literatura envolvendo vírus e FOs em um contexto histórico de forma isolada e comparativa.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado uma revisão de literatura nas bases de dados *U.S. National, Library of Medicine National Institute of Health* (PubMed/Medline), *Scientific Electronic Library On-line* (SciElo), Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Portal Periódicos (CAPES). Para uma melhor integração dos resultados, foram utilizados os descritores: *Virus, Anomalias/Anomalies, Virus and Anomalias/Virus and Anomalies, A History of viruses/História dos vírus, Virus and History/História and Virus, Virus and Myth/Virus and Mito, Anomalias and Mitos/Anomalies and Myths, Vampires and Virus/Vampiros and Virus*. Considerando o objetivo do presente estudo, não foi aplicado filtro de período de tempo e nenhuma restrição quanto ao idioma dos artigos recuperados.

Concluída a fase inicial de busca dos artigos, os critérios iniciais estabelecidos foram título e resumo (T. S. M. e K.C.P.S.). Sequencialmente os artigos selecionados foram lidos (T. M. S. e K.C.P.S.) e os conflitos entre os examinadores foram dirimidos (T. C. S. e S. S.) e incluídos os que se relacionavam historicamente com Vírus, FOs e Virus e FOs.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Vírus

Os vírus específicos da espécie *Homo sapiens* (*H. sapiens*) se adaptaram e apareceram com mais frequência na população humana com o aumento da densidade demográfica, o que favorece uma constante de disseminação efetiva (FERREIRA *et al.*, 2013; SANTOS, 2021b). A partir de 4.000 anos a.C já é possível identificar relatos de poliomielite e raiva em artefatos (ENQUIST, RACANIELLO, 2013). Egípcios registravam casos de poliomielite em hieróglifos há aproximadamente 1.500 a.C (RESENDE *et al.*, 2015) enquanto os mesopotâmios em aproximadamente 1.000 a.C desenvolviam leis de controle para cães raivosos (SANTOS, 2021b). Aproximadamente 2.000 a.C já se conhecia a varíola, possivelmente com casos iniciais no continente asiático, contudo a erradicação ocorreu apenas na era comum, no ano de 1977, com o último caso registrado no continente africano (FERREIRA *et al.*, 2013; SANTOS, 2021b).

Hipócrates (~460-~370 a.C) foi um dos primeiros a registrar doenças virais como herpes, resfriado e varíol. Suas obras lhe renderam o título de pai da medicina, todavia não seria em seu milênio e nem no próximo que alguém cogitaria a existência dos vírus (MURPHY, 2022).

Durante a era atual o primeiro indício de viroses em plantas foi publicado pela imperatriz Koken no Japão em ~750, descrevendo a semiologia de uma planta ornamental (RESENDE *et al.*, 2015). A partir do século XV a varíola é disseminada nas Américas por meio das diversas colonizações enquanto os navios que tinham comércio no continente africano eram assombrados pelo holandês voador, uma possível consequência dos graves sintomas de febre amarela (FERREIRA *et al.*, 2013; SANTOS, 2021b). É inegável o papel das doenças nas lendas e mitologias de diversas culturas, a Teoria Alegórica fundamenta a criação do mito a partir de fatos históricos que, por falta de entendimento, passaram a ser creditados literalmente (BULFINCH, 2013). Considerando a teoria apresentada, não é surpresa relacionar a espécie *Lyssavirus rabies* – Vírus da Raiva (RABV) com as diversas lendas de vampiros e lobisomens (SANTOS *et al.*, 2013; GROOM, 2020) surgidas durante os possíveis surtos de raiva no decorrer da Idade Média (Século V a XV). Na mitologia atual, o legado histórico dos vírus perdura se adaptando, não só com foco em vampiros e lobisomens, e sim também modificando a própria origem africana dos zumbis, para seres gerados a partir de infecções virais, resultados do fascínio e do medo (VERRAN, REYES, 2018).

Na área científica muito foi produzido mesmo antes do agente “vírus” ser conhecido:

- 1796 – Edward Jenner “aprimora” a técnica de variação expondo humanos a materiais biológicos (escarificação de pústulas de varíola bovina) infectados com *Cowpox virus* – Vírus da Varíola Bovina (CPXV), que no hospedeiro favoreceu o surgimento de imunidade ativa contra o *Variola virus* – Vírus da Varíola (VARV), criando assim a base para o que conhecemos como vacina (FERREIRA et al., 2013; RESENDE et al., 2015; SANTOS, 2021b);
- 1859 – Charles Darwin publica o cânone Origem das Espécies e nessa obra encontra-se diversas passagens que fazem alusão aos vírus, como por exemplo na parte histórica onde se discute a teoria do geólogo e conde Keyserling (2014, p. 26):
 - Espécies existentes foram durante alguns períodos, quimicamente afetados por moléculas ambientes de natureza particular.
- 1885 – Louis Pasteur por meio de um processo de inoculação seriada em coelhos e consequente atenuação viral desenvolve a primeira vacina para combater o grave problema sanitário gerado pela raiva (RESENDE et al., 2015).

O questionamento sobre o que causava os fenômenos de etiologia viral era ignorado ou apenas deixado a cargo da bacteriologia, como na hipótese de bactérias tão pequenas que eram filtradas pelos filtros retentores de bactérias comuns. Esse cenário acadêmico, limitante da época, começou a se quebrar quando em 1840, Jacob Henle de Gottingen teorizou a existência de seres ainda menores que bactérias e que não podiam ser visualizados por microscopia óptica. Com sua hipótese ignorada pela academia e no auge dos postulados de Koch, coube a Adolf Mayer em 1882 extrair sumos de plantas infectadas pelo *Tobacco mosaic virus* – Vírus do Mosaico do Tabaco (TMV), o sumo mesmo filtrado por filtros de retenção bacteriana deixava as plantas saudáveis com as mesmas folhas escurecidas das doentes, indicando que o que estava presente no filtrado não era uma bactéria, porém claramente causava uma doença. Mayer chamou de “algo próximo de uma enzima solúvel”, porém quando seus achados não foram bem recebidos na academia e contrariavam o postulado de Koch resolveu alterar sua hipótese para “se trata de uma bactéria que ainda não é possível isolar em cultura”. Seus experimentos foram repetidos por outros dois microbiologistas: Dimitri Ivanofsky (1892) e assim como seu antecessor teorizou que se tratava de algo novo, “uma toxina não viva que se reproduz”, todavia na versão final de sua tese concluiu que “falhou em isolar a bactéria

que causava a doença no tabaco”. Martinus Beijerinck (1898) conduziu o mesmo experimento, porém adicionando uma etapa de diluição seriada do sumo infectado, revelando que independente da diluição o agente se reproduzia *in vivo* e contrariando os dois anteriores definiu que se tratava de um *contagium vivum fluidum* (fluido vivo contagioso), posteriormente chamado vírus, do latim veneno (ENQUIST, RACANIELLO, 2013).

A virologia se desenvolveu a nível exponencial, havendo descobertas de inúmeras espécies virais em todos os demais seres vivos que se tem conhecimento. Avanços em biologia molecular, citologia, imunologia, oncologia, fitopatologia e genética só foram possíveis pelo trabalho integrado com os vírus de forma direta ou indireta. Mesmo com o avanço significativo, se compararmos os séculos XX e XXI com os anteriores, há muitas questões a serem investigadas: Como funciona a virosfera? Como conciliar a saúde humana e as constantes emergências e reemergências virais? Como usar de forma benéfica e sem riscos colaterais significativos os vírus e/ou seus constituintes em terapias e vacinas? (ENQUIST, RACANIELLO, 2013). Essas questões talvez possam ser respondidas com técnicas metodológicas mais recentes, como os estudos dos “omas” (genoma, transcriptoma, proteoma, metaboloma, microbioma) e as diversas possibilidades, via softwares, que analisam sistemas biológicos. Um exemplo é a obra *Viruses Throughout Life & Time: Friends, Foes, Change Agents* organizada pela Sociedade Americana de Microbiologia, em que, por sua vez, conduz uma discussão sobre o papel dos vírus em ciclos importantes do planeta, como aceleração do ciclo de carbono e aumento de expressão de genes fotossintéticos em hospedeiros (AAM, 2013), o que condiz com a discussão apresentada anteriormente de Darwin feita em 1859.

3.2 Fissuras Orofaciais (FOs)

Assim como os vírus, as malformações possuem uma vasta história e referências mitológicas. Na mitologia cristã em 1.040 a.C, o gigante Golias ganhava destaque pelo seu tamanho e furor (BÍBLIA, 1991), em 700 a.C o monstro que fazia com que os guerreiros gregos tremessem era o ciclope (BULFINCH, 2013), e na era comum, mais especificamente século VIII, os anões foram descritos pelas mitologias nórdicas como seres inteligentes e mal humorados (GAIMAN, 2017). Todavia as malformações não são só analogias às questões pejorativas na mitologia, o império Maia via anões e outras malformações como bênçãos dos deuses e tais indivíduos ganhavam status sociais privilegiados. Esse contraste de visões culturais é apresentado de forma esquemática por

Lockman (2015) em dois extremos, a deificação, com destaque na cultura egípcia e a demonização, tendo como representação a cultura romana.

Quando especificamos para as FOs, o esquema de Lockman (2015) é corroborativo, crianças com FOs no antigo Egito eram temidas e preciosas porque a população os relacionava com a intervenção sobrenatural. Em contrapartida, essas mesmas crianças seriam abandonadas a própria sorte durante o império Romano, quando não afogadas no Rio Tibre (BHATTACHARYA, KHANNA, KOHLI, 2009). Considerando tais evidências históricas, não é estranha a hipótese do deus maia serpente/dragão da destruição Kulkulcán, sempre ser retratado com lábios e/ou língua partida ter derivado de algum guerreiro com FO, se ponderarmos a Teoria Alegórica de Bulfinch (2013) e que as culturas mesoamericanas estavam mais próximas do extremo de deificação de Lockman (2015).

A primeira hipótese quanto a etiologia das FOs foi realizada por Fabricius ab Aquapendente que viveu entre 1537-1619, segundo ele, a causa ocorria durante a formação embrionária (FABRICIUS AB AQUAPENDENTE, 1600). Um grande contraste com a fala de um arcebispo de Uppsala, na Suécia, que descreveu sua hipótese etiológica da seguinte forma:

no entanto, há um infortúnio que muitas mulheres encontram durante a gravidez, seja por comer ou saltar sobre a cabeça de uma lebre; elas carregam crianças com boca de lebre, que têm lábio permanentemente dividido entre a boca e as narinas, a menos que no começo costurem um pedacinho do peito de um frango muito tenro, morto na hora e ainda sangrando. (KEATING, 1889).

A primeira cirurgia de reparação de uma FO que se tem registro foi realizada na China em 390 a.C (MORSE, 1934), todavia, apenas em 1959 d.C haveria a padronização e aprimoramento de reparos cirúrgicos de FOs, realizada por Peter Randall (RANDALL, 1959). As FOs podem se apresentar no lábio (Fissura Labial – FL) de forma unilateral ou bilateral, no palato, completa ou incompleta (Fissura de Palato – FP) e em ambos (Fissura de Lábio e Palato - FLP) (MERRITTI, 2005). Além das dificuldades fisiológicas, o paciente e seus familiares apresentam inúmeras dificuldades sociais e psicológicas (AMARAL, 1996; CHAN; MCPHERSON; WHITEHILL, 2006). Com o objetivo de tratar as FOs e outras inúmeras anomalias congênitas, o Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo possui destaque internacional como hospital especializado com foco na interdisciplinaridade do tratamento. (HRAC/USP, 2022).

3.3 Vírus e Fissuras Orofaciais (FOs)

Em 1947, Hamburger e Habel utilizando *Influenza A virus* – Vírus da Influenza A (FLUVA) e o *Mumps orthorubulavirus* - Vírus da Caxumba – (MuV) investigaram os efeitos teratogênicos em embriões de galinhas (HAMBURGER; HABEL, 1947). Lande, 3 anos depois (1950) publica seu importante trabalho associando infecções virais a malformações do sistema nervoso, o foco principal de seu texto foi a espécie *Rubivirus rubellae* – Vírus da Rubéola – (RUBV) (LANDE, 1950). Já em 1927, Dietrich Falke dedicava um papel de destaque ao RUBV em seu livro texto de virologia em uma curta sessão sobre embriopatias (FALKE, 1979). Atualmente na obra referencial de virologia humana (HOBMAN, 2013), a significância do RUBV como agente teratogênico é inegável. A partir de 2015, a espécie viral que ganhou ênfase foi o *Zika virus* – Vírus Zika (ZIKV), com o seu total potencial teratogênico ainda em investigação (DROSTEN, 2016).

Quando especificamos para FOs os resultados recuperados estão apresentados no Quadro 1, quanto autores e espécies virais (nomes oficiais, vernaculares e abreviaturas).

Quadro 1. Espécies e gêneros virais associados a fissuras orofaciais

Vírus	Referências
<i>Rubivirus rubellae</i> – Vírus da Rubéola - RUBV)	RINTALA <i>et al.</i> , 1983; SIBILLE <i>et al.</i> , 1986; MOLNÁROVÁ <i>et al.</i> , 1991; MOLNÁROVÁ <i>et al.</i> , 1992; WIGG <i>et al.</i> , 2013.
<i>Primate erythroparvovirus 1</i> -Parvovírus B19 – (B19V)	TIESSEN <i>et al.</i> , 1994; WIGG <i>et al.</i> , 2013.
<i>Zika virus</i> – Vírus Zika – (ZIKV)	DELANEY <i>et al.</i> , 2018; FONTELES <i>et al.</i> , 2018; RODRIGUEZ-MORALES <i>et al.</i> , 2018
<i>Human orthopneumovirus</i> - Vírus Sincicial Respiratório – (HRSV)	RINTALA <i>et al.</i> , 1983
<i>Mumps orthorubulavirus</i> - Vírus da Caxumba – (MuV)	RINTALA <i>et al.</i> , 1983.
<i>Measles morbillivirus</i> - Vírus do Sarampo – (MV)	RINTALA <i>et al.</i> , 1983
<i>West Nile virus</i> - Vírus do Oeste do Nilo – (WNV)	O'LEARY <i>et al.</i> , 2006
<i>Influenza A virus</i> - Vírus da Influenza A – (FLUVA)	RINTALA <i>et al.</i> , 1983; MOLNÁROVÁ <i>et al.</i> , 1992; ACS <i>et al.</i> , 2005
<i>Enterovirus</i> (Gênero com agentes etiológicos da poliomielite e doença mão-pé-boca)	MOLNAROVA <i>et al.</i> , 2002; SILVA; MESSIAS; SILVA, 2019.
<i>Human gammaherpesvirus 4</i> - Herpesvírus de Humanos 4 – (HHV-4)	CERNÝ <i>et al.</i> , 1988; CERNÝ; FÁRA; HRIVNÁKOVÁ, 1991; MOLNÁROVÁ <i>et al.</i> , 1991; MOLNÁROVÁ <i>et al.</i> , 1992
<i>Human betaherpesvirus 5</i> – Herpesvírus de Humanos 5 – (HHV-5)	CERNÝ <i>et al.</i> , 1987; MOLNÁROVÁ <i>et al.</i> , 1991; MOLNÁROVÁ <i>et al.</i> , 1992
<i>Human alphaherpesvirus 1</i> - Herpesvírus de Humanos 1 – (HHV-1)	AVILA <i>et al.</i> , 2006
<i>Human alphaherpesvirus 2</i> - Herpesvírus de Humanos 2 – (HHV-2)	AVILA <i>et al.</i> , 2006
<i>Mastadenovirus</i> (Gênero com agentes etiológicos de adenoviroses)	RINTALA <i>et al.</i> , 1983
<i>Respirovirus</i> (Gênero com agentes etiológicos de parainfluenzas)	RINTALA <i>et al.</i> , 1983

<i>Flavivirus (Gênero com agentes etiológicos de arboviroses e encefalites)</i>	SILVA; MESSIAS; SOARES, 2022.
<i>Fissuras Orofaciais e sua relação etiológica com os vírus (Trabalho com diversos agentes etiológicos virais e associações com fissuras orofaciais)</i>	SILVA; MESSIAS; SILVA, 2019

Podemos dizer que Rintala e seus colaboradores (1983) foram um dos grupos fundadores dessa linha de estudo, investigando a associação viral de forma sorológica. Este método é amplamente utilizado, porém traz viés devido as dificuldades na confirmação da associação entre malformações e infecções virais gestacionais, pois a sorologia realizada deve ser tanto materna como do lactante, tendo em vista que a confirmação da passagem transplacentária gerando infecção congênita como etiologia causal das anomalias é o foco da investigação. Esse viés metodológico ao longo dos anos pôde ser contornado associando a sorologia à detecção molecular, cuja precisão dos resultados e qualidade na inferência de associação tornou-se mais significativa, como demonstrado por Silva e colaboradores (2019) através de uma revisão integrativa sobre a relação de infecções virais e FOs, onde mensurou o nível de significância e confiabilidade dos estudos que por meio do método do centro de medicina baseada em evidência de Oxford (BALL *et al.*, 2004), foram avaliados demonstrando qualidade média na temática abordada.

O estudo mais recente recuperado de Silva, Messias e Soares (2022), além de investigar o potencial dos flavivírus de importância em saúde pública e sua relação com FOs, desenvolveram um *score* para mensurar tal potencial, havendo destaque alto para as espécies *Dengue virus* e *West Nile virus*.

A linha de pesquisa relacionando vírus e FOs é recente se compararmos os mesmos de forma isolada, não há nem meio século de estudos, e mesmo os realizados são poucos e com baixo índice de evidência, muitas vezes por conta da metodologia limitada, condições experimentais inadequadas, ausência na aplicação de verbas de pesquisa para a temática, dificuldades na obtenção de amostras e pacientes, além da ausência de centros de estudos especializados.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A história dos vírus e das anomalias, em especial as FOs de forma isolada são extensas e remontam as mitologias, demonstrando assim sua relação com o ser humano e o interesse e curiosidade deste na inovação e explicação dos assuntos, frequentemente utilizando-se da mitologia com origem na Teoria Alegórica para explicação desses fatos.

Todavia a temática da relação entre os vírus e FOs, não contém muitos dados históricos científicos e possuem ainda um longo caminho a ser investigado, principalmente no que se refere aos aspectos etiológicos. Enfatizamos que a necessidade evidente de investigações retrospectivas e prospectivas com metodologias novas e adequadas são necessárias, para que não ocorram negligências nessa nova linha de pesquisa, bem como possa trazer novas possibilidades de prevenção.

REFERÊNCIAS

AAM – American Academy of Microbiology. **Viruses Throughout Life & Time: Friends, Foes, Change Agents**. Washington (DC): American Society of Microbiology, 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559437/>. Acesso em: 10 nov. 2021.

ACS, N. *et al.* Maternal influenza during pregnancy and risk of congenital abnormalities in offspring. **Birth Defects Res A Clin Mol Teratol**. v. 73, n. 12, p. 989-96, Dec. 2005. DOI: 10.1002/bdra.20195. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16323157/>. Acesso em: 11 nov. 2021.

AMARAL, V. L. A. R. Aspectos psicológicos, problemas sociais e familiares associados às fissuras lábio palatinas. In: CARREIRÃO, S. *et al.* (org.). **Tratamento das fissuras labiopalatinas**. Rio de Janeiro: Revinter, 1996. p. 19-23.

AVILA, J. R. *et al.* PVRL1 variants contribute to non-syndromic cleft lip and palate in multiple populations. **Am J Med Genet A**. v. 140, n. 23, p. 2562-2570, 2006. DOI:10.1002/ajmg.a.31367. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1885468/>. Acesso em: 12 nov. 2021.

BALL, C. *et al.* Levels of evidence and grades of recommendations. In: *EBM* (Website of the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine). 2004. Disponível em: www.cebm.net/levels_of_evidence.asp. Acesso em: 04 jan, 2023.

BHATTACHARYA, S.; KHANNA, V.; KOHLI, R. Cleft lip: The historical perspective. **Indian J Plast Surg**. v. 42, p. 4-8, 2009. DOI: 10.4103/0970-0358.57180. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2825059/>. Acesso em: 04 jan, 2023.

BÍBLIA. Português. **Bíblia sagrada**. Tradução Ivo Storniolo e Euclides Martins Balancin. São Paulo: Paulus, 1991. p. 319.

CERNÝ, M. *et al.* Rozstěp rtu a patra: vztah k cytomegalovirové infekci [Cleft lip and palate: relation to cytomegalovirus infection]. **Cas Lek Cesk**. v. 126, n. 15, p. 469-73, Apr. 1987. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3034428/>. Acesso em: 12 nov. 2021.

CERNÝ, M. *et al.* Antibodies against the Epstein-Barr virus in children with cleft lip and palate and in their mothers. **Cesk Gynekol**. v. 53, n. 8, p. 577-82, Sep. 1988.

CERNÝ, M.; FÁRA, M.; HRIVNÁKOVÁ, J. Aetiological, modifying and lethal factors in cleft lip and palate. **Acta Chir Plast**. v. 33, n. 2, p. 72-86, 1991. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1718108/>. Acesso em: 12 nov. 2021.

CHAN, R. K.; MCPHERSON, B.; WHITEHILL, T. L. Chinese attitudes toward cleft lip and palate: effects or personal contact. **Cleft Palate Craniofac J**. v.43, n. 6, p. 731-9, Nov. 2006. DOI: 10.1597/05-111. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17105325/>. Acesso em: 17 nov. 2021.

CONDIT, R.C. Principles of Virology. In: FIELDS, B.N. *et al.* (org.). **Fields virology**. 6. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2013. cap. 2, p. 21-51.

DARWIN, C. **A Origem das Espécies**. Tradução: Carlos Duarte e Anna Duarte. São Paulo: Martin Claret, 2014. p. 26.

DELANEY, A. *et al.* Population-Based Surveillance of Birth Defects Potentially Related to Zika Virus Infection - 15 States and U.S. Territories, 2016. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep.** v. 67, n. 3, p. 91-96, Jan. 2018. DOI: 10.15585/mmwr.mm6703a2. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29370151/>. Acesso em: 11 nov. 2021.

DROSTEN, C. Zika virus and congenital malformations in perspective. **Euro Surveill.** v. 21, n. 13, 2016. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.13.30182. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27055385/>. Acesso em: 05 jan, 2023.

BULFINCH, T. **O Livro da Mitologia: A Idade da Fabula**. São Paulo: Martin Claret, 2013.

ENQUIST, L. W.; RACANIELLO, V. R. Virology: From Contagium Fluidum to Virome. *In*: FIELDS, B.N. *et al.* (org.). **Fields virology**. 6. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2013. cap. 1, p. 1-20.

FABRICIUS AB AQUAPENDENTE, G. **De Formatio Fetu**. Pasquali, Padua: 1600.

FALKE, D. **Virologia**. Tradução: Yehuda Levanon. São Paulo: EPU: Ed. da Universidade de São Paulo, 1979. p. 98-100.

FERREIRA, D. F. *et al.* Propriedades Gerais dos Vírus, Estratégias de Replicação dos Vírus e Arquitetura dos Vírus. *In*: SANTOS, N. S. O. *et al.* (org.). **Introdução à Virologia Humana**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. cap. 1, p. 1-41.

FLORES, E. F. Estrutura, classificação e nomenclatura dos vírus. *In*: FLORES, E. F. (org.). **Virologia Veterinária: Virologia Geral e Doenças Víricas**. 3. ed. Santa Maria: Ed. da UFSM, 2017. cap. 1, p. 19-40.

FONTELES, C. S. R. *et al.* Lingual Frenulum Phenotypes in Brazilian Infants With Congenital Zika Syndrome. **Cleft Palate Craniofac J.** v. 55, n. 10, p. 1391-1398, Nov. 2018. DOI: 10.1177/1055665618766999. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29613837/>. Acesso em: 11 nov. 2021.

GAIMAN, N. **Mitologia Nórdica**. Rio de Janeiro: Intrínseca, 2017.

HAMBURGER, V.; HABEL, K. Teratogenic and Lethal Effects of Influenza-A and Mumps Viruses on Early Chick Embryos. **Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine**. v. 66, n. 3, p. 608-617, 1947. DOI: [10.3181/00379727-66-16172](https://doi.org/10.3181/00379727-66-16172). Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.3181/00379727-66-16172>. Acesso em: 05 jan, 2023.

HOBMAN, T. C. Rubella Virus. *In*: FIELDS, B.N. *et al.* (org.). **Fields virology**. 6. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2013. cap. 24, p. 687-711.

Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo (HRAC/USP). **Fissura Labiopalatina** [Internet]. São Paulo. 2022 [cited 2022 out 24]. Available from: <http://hrac.usp.br/saude/fissura-labiopalatina/>

HULO, C. *et al.* ViralZone: a knowledge resource to understand virus diversity. **Nucleic Acids Res.** v. 39, p. 576-82, Jan. 2011. DOI: [10.1093/nar/gkq901](https://doi.org/10.1093/nar/gkq901). Disponível em: <https://viralzone.expasy.org/>. Acesso em: 15 mar. 2022.

KATHY, K.H. *et al.* Cleft lip and palate genetics and application in early embryological development, **Indian J. Plast. Surg.** v. 42, p. 35, 2009. DOI:<http://dx.doi.org/10.4103/0970-0358.57185>. Acesso em: 24 out. 2022.

KEATING, J. M. Cyclopaedia of the diseases of the children. Philadelphia: Lippincott; 1889.

LANDE, L. Congenital malformations with severe damage to the central nervous system due to early fetal virus infection. *J Pediatr.* v. 36, n. 5, p. 625-34, 1950. DOI: [10.1016/s0022-3476\(50\)80131-2](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(50)80131-2). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15415843/>. Acesso em: 05 jan, 2023.

LOCKMAN, M. H. Ancient Mayan “deformity”: Cultural accommodation of congenital physical anomaly in Mesoamerican prehistory. *Journal of Purdue Undergraduate Research.* v.5, p. 56–63, 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.5703/jpur.05.1.07>. Disponível em: <https://docs.lib.purdue.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1183&context=jpur>. Acesso em: 04 jan, 2023.

MERRITT, L. Understanding the embryology and genetics of CLEFT LIP and Palate, *Adv. Neonatal Care.* v. 5, p. 64–71, 2005. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.adnc.2004.12.006>. Disponível em: https://journals.lww.com/advancesinneonatalcare/Abstract/2005/04000/PART_1_UNDERSTANDING_THE_EMBRYOLOGY_AND_GENETICS.5.aspx. Acesso em: 21 out. 2022.

MOLNÁROVÁ, A. *et al.* Prenatálne vírusové infekcie a orofaciálne rázstepy [Prenatal virus infections and orofacial clefts]. *Bratisl Lek Listy.* v. 93, n. 9, p. 469-76, Sep. 1992. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1288828/>. Acesso em: 11 nov. 2021.

MOLNÁROVÁ, A. *et al.* Possible teratogenic potential of certain virus infections as related to patients with orofacial cleft. *Acta Virol.* v. 35, n. 2, p. 204, 1991. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1681721/>. Acesso em: 11 nov. 2021.

MOLNAROVA, A. *et al.* Cocksackie viral infection and orofacial cleft. *Bratisl Lek Listy.* v. 103, n. 10, p. 365-7, 2002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12583506/>. Acesso em: 11 nov. 2021.

MORSE, W. M. *Chinese Medicine.* New York: Hoeber. 1934. p. 129.

MURPHY, F. A. *The Foundations of Virology Discoverers and Discoveries, Inventors and Inventions, Developers and Technologies.* 2. ed. American Society for Virology, 2022. p. 6.

NASREDDINE, G.; EL HAJJ, J.; GHASSIBE-SABBAGH, M. Orofacial clefts embryology, classification, epidemiology, and genetics. *Mutat Res Rev Mutat Res.* v. 787, p. 108373, 2021. DOI: [10.1016/j.mrrev.2021.108373](https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2021.108373). Epub 2021 Feb 28. PMID: 34083042. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1383574221000107?via%3Dihub>. Acesso em: 25 out. 2022.

O'LEARY, D. R. *et al.* Birth outcomes following West Nile Virus infection of pregnant women in the United States: 2003-2004. *Pediatrics*. v. 117, n. 3, p. 537-45, Mar. 2006. DOI: 10.1542/peds.2005-2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16510632/>. Acesso em: 11 nov. 2021.

PARKER, S. E. *et al.* Updated national birth prevalence estimates for selected birth defects in the United States, 2004–2006, *Birt. Defects Res. A. Clin. Mol. Teratol.* v. 88, p. 1008–1016, 2010. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/bdra.20735>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/bdra.20735>. Acesso em: 21 out. 2022.

RANDALL, P. Triangular flap operation for unilateral clefts of the lip. *Plast Reconstr Surg*. v. 23, p. 331, 1959. DOI: 10.1097/00006534-195904000-00003 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13645250/>. Acesso em: 04 jan, 2023.

RESENDE, R. O. *et al.* Histórico da Virologia. In: MEDEIROS, R. B. *et al.* (org.). *Virologia Vegetal: conceitos, fundamentos, classificação e controle*. Brasília: Editora Universidade de Brasília, 2015. cap. 3, p. 67-103.

RINTALA, A. *et al.* Cleft lip and palate in Finland in 1948-75: correlations to infections, seasonal and yearly variations. *Scand J Plast Reconstr Surg*. v. 17, n. 3, p. 197-201, 1983. DOI: 10.3109/02844318309013119. PMID: 6673086. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6673086/>. Acesso em: 11 nov. 2021.

RODRIGUEZ-MORALES, A. J. *et al.* Diagnosis and outcomes of pregnant women with Zika virus infection in two municipalities of Risaralda, Colombia: Second report of the ZIKERNCOL study. *Travel Med Infect Dis*. v. 25, p. 20-25, Sep-Oct. 2018. DOI: 10.1016/j.tmaid.2018.06.006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29894797/>. Acesso em: 11 nov. 2021.

SANTOS, N. S. O. Origem, Evolução e Emergência dos Vírus. In: SANTOS, N. S. O. *et al.* (org.). *Virologia Humana*. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021a. cap. 2, p. 10-28.

SANTOS, N. S. O. Introdução à Virologia. In: SANTOS, N. S. O. *et al.* (org.). *Virologia Humana*. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021b. cap. 1, p. 2-9.

SIBILLE, G. *et al.* Rubéole de réinfection et syndrome polymalformatif congénital [Reinfection after rubella and congenital polymalformation syndrome]. *J Genet Hum*. v. 34, n. 3-4, p. 305-12, 1986. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3760833/>. Acesso em: 11 nov. 2021.

SILVA, G. A.; MESSIAS, T. S.; SILVA, K. C. P. Fissuras Orofaciais e sua relação etiológica com os vírus: Uma breve revisão integrativa. In: CONGRESSO ACADÊMICO DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO, 2019, Bauru. **Resumos** [...]. São Paulo: Universidade Nove de Julho, 2019.

SILVA, K. C. de P.; MESSIAS, T. S.; SOARES, S. The Public Health Importance of Flaviviruses as an Etiological Environmental Factor in Nonsyndromic Cleft Lip and/or Palate: In silico Study. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*. p. 1205-1229. Feb. 2022.

DOI:10.1177/0265407517706419. Disponível em:
<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/10556656221074206>. Acesso em: 9 mar. 2022.

TIESSEN, R. G. *et al.* A fetus with a parvovirus B19 infection and congenital anomalies. *Prenat Diagn.* v. 14, n. 3, p. 173-6, Mar. 1994. DOI: 10.1002/pd.1970140305. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8052564/>. Acesso em: 11 nov. 2021.

VERRAN, J.; REYES, X. A. Emerging Infectious Literatures and the Zombie Condition. *Emerg Infect Dis.* 2018, v. 24, n. 9, p. 1774–8. DOI: 10.3201/eid2409.170658. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6106442/>. Acesso em: 03 jan, 2023.

WHO - World Health Organization [Internet]. Birth defectis. 2022. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/birth-defects>. Acesso em: 04 jan. 2023.

WIGG, M. D. *et al.* Viroses Congênicas. In: SANTOS, N. S. O. *et al.* (org.). *Introdução à Virologia Humana*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. cap. 8, p. 212-244.