

FENDA FACIAL DIAGNOSTICADA NO PRÉ-NATAL: ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, ULTRASSONOGRÁFICOS E PÓS-NATAIS

FACIAL CLEFT DIAGNOSED PRENATALLY: EPIDEMIOLOGICAL, ULTRASOUND
AND POSTNATAL ASPECTS

Márcio José Rosa Requeijo¹

Karoline Zanitti Penoni²

Rodrigo Ruano³

Victor Bunduki⁴

Marco Antônio Borges Lopes⁵

Rossana Pulcineli Vieira Francisco⁶

Marcelo Zugaib⁷

RESUMO: A fenda facial sempre intrigou a sociedade por ser uma malformação que estigmatiza seus portadores. Os poucos dados relacionados à observação ultrassonográfica pré-natal dessa malformação, no Brasil, incentivaram o seu estudo no Setor de Medicina Fetal do departamento de ginecologia e obstetrícia do hospital das clínicas da faculdade de medicina da universidade de São Paulo (DOG, HCFMUSP). Métodos e objetivos: O estudo foi desenvolvido de maneira descritiva, sendo selecionados 97 fetos portadores de fenda facial diagnosticada ao ultrassom morfológico no Setor de Medicina Fetal da Clínica Obstétrica do DOG da HCFMUSP, sendo divididos em três grupos específicos: grupo I (fenda facial isolada), grupo II (fetos com fenda facial e outras malformações associadas) e grupo III (fenda facial cursando com aneuploidia) com o objetivo de estudar as características destes grupos separadamente e em conjunto. Resultados: Houve confirmação do diagnóstico ultrassonográfico no pós-natal do tipo de fenda facial em 88,7%; idade materna no diagnóstico de $27,8 \pm 7,8$ anos; idade gestacional no diagnóstico de $27,4 \pm 5,9$ semanas; fraca relação com história familiar; prevalência da fenda lábio palatina; prevalência da fenda labial esquerda na fenda facial isolada (grupo I) e da fenda lábio palatina mediana na fenda facial associada a outras malformações (grupo II) e também na fenda facial associada à aneuploidia (grupo III); a fenda labial e a fenda lábio palatina foram prevalentes no sexo masculino e a fenda palatina isolada no sexo feminino; maior associação com malformações musculoesqueléticas, cardíacas e holoprosencefalia; prevalência da associação com trissomia do 13; idade gestacional média no parto de $33,5 \pm 6,3$ semanas, sendo de $38,8 \pm 1,17$ semanas no grupo de fenda facial isolada (grupo I); peso fetal médio ao nascimento de $2,105 \text{ g} \pm 1086\text{g}$, sendo de $3,027 \pm 1910\text{g}$ no grupo de fenda facial isolada (grupo I); mortalidade na presença da fenda facial de 71,7 % com índice de mortalidade de 95,4 % na fenda facial associada a outras malformações (grupo II) e índice de mortalidade de 100% na fenda facial associada a aneuploidia (grupo III), sendo que não houve óbito no grupo da fenda facial isolada (grupo I). Conclusão: Houve uma excelente correlação entre o tipo de fenda facial diagnosticada pela ultrassonografia no período gestacional e o tipo de fenda facial observado no pós-natal, sendo a avaliação do palato foi o maior problema técnico para o diagnóstico da fenda facial. A idade gestacional no diagnóstico da fenda facial foi tardia e fetos com fenda facial isolada apresentaram bom prognóstico, com idade gestacional no nascimento e peso compatível com o termo. Fetos com outras malformações, independente de presença de aneuploidia, apresentaram mal prognóstico, com altíssima letalidade e tendência à prematuridade e baixo peso.

650

Palavras chaves: Fenda labial. Fenda palatina. Malformações. Aneuploidia. Mortalidade.

¹ Professor no Departamento de Obstetrícia e Ginecologia e de imaginologia da FAMINAS/MG.

² Unidade Diagnóstica da Maternidade Odete Valadares/MG.

³ Chefe da Divisão de Medicina Materno-Fetal do U Health Jackson Fetal Care Center e Professor no Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Universidade de Miami Miller Medical School/EUA.

⁴ Professor Livre Docente no Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP/SP.

⁵ Professor Livre Docente no Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP/SP.

⁶ Professora Livre Docente no Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP/SP.

⁷ Professor Titular no Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP/SP.

ABSTRACT: Facial clefts have always intrigued the society because they are malformations that stigmatize their holders. The few pre-natal ultrasound data on this malformation, available in Brazil, have encouraged its study at the Fetal Medicine Division, DOG, HCFMUSP. Methods and objectives: The study was developed as a descriptive analysis, in which 97 fetuses with facial cleft diagnosed by morphological ultrasound at the Fetal Medicine Division, DOG, HCFMUSP, divided into three specific groups: group I (isolated facial cleft), group II (fetuses with facial cleft and other associated malformations), and group III (facial cleft and aneuploidy) to study the characteristics of these groups isolated and together. Results: There was confirmation of post-natal ultrasound diagnosis of type of facial cleft in 88.7% of the cases; maternal age at diagnosis was 27.8 ± 7.8 years; gestational age at diagnosis was 27.4 ± 5.9 weeks; poor correlation with family history; prevalence of lip and palate cleft; prevalence of left lip cleft in isolated facial cleft (group I), and median lip and palate cleft associated with other malformations (group II), as well as facial cleft associated with aneuploidy (group III). Lip cleft and lip-palate cleft were prevalent in male subjects and isolated palate cleft in female subjects; there was major association with musculoskeletal and heart malformations, and holoprosencephaly; prevalence of association with 13 trisomy; mean gestational age at delivery of 33.5 ± 6.3 weeks, which was 38.8 ± 1.17 weeks in the group with isolated facial cleft (group I); mean fetal age at birth of $2,105g \pm 1,086g$, which was $3,027 \pm 1,910g$ in the isolated facial cleft group (group I); mortality in the presence of facial cleft in 71.7%, with 95.4% mortality rate in facial cleft cases associated with other malformations (group II), and 100% mortality rate in facial cleft associated with aneuploidy (group III), and there was no death in the group with isolated facial cleft (group I). Conclusion: There was high correlation between type of facial cleft diagnosed by pre-natal ultrasound and type of facial cleft observed post-natally, and assessment of the palate was the main technical problem for the diagnosis of facial clefts. Gestational age at facial cleft diagnosis was late and fetuses with isolated facial cleft presented good prognosis, with gestational age and weight at birth compatible with term babies. Fetuses with other malformations, regardless of the presence of aneuploidy, presented very bad prognosis, very high mortality rate and tendency to prematurity and low birth weight.

651

Keywords: Lip cleft. Palatine cleft. Abnormalities. Aneuploidy. Mortality.

1- INTRODUÇÃO

A fenda facial constitui uma malformação problemática em nossa sociedade competitiva, ligada a uma das maiores preocupações sociais de nossa época que é a estética, capaz de determinar a qualidade de vida do portador, de seus familiares e de todos os que o cercam. O diagnóstico pré-natal da fenda facial seria um fato muito positivo para a aceitação dessa criança, pois permite o preparo tanto psicológico como estratégico de familiares e dos profissionais que irão recepcioná-la e a sua aceitação. A fenda facial constitui uma das alterações morfológicas fetais mais estudadas em todo o mundo e tem incidência relativamente elevada na espécie humana. Mundialmente, a média estaria próxima de 1 / 500 a 550 nascimentos (Mondolin et al. 1996). No Brasil, existem poucos estudos estatísticos sobre sua incidência em nossa população e os raros existentes se concentram em recém-

nascidos vivos, nos quais se estima uma proporção de 1 / 700 (Menegotto e Salzano, 1991). No entanto, a incidência da fenda facial no período pré-natal diverge muito dos resultados de estudos realizados em serviços de pediatria, plástica e estatística em recém-nascidos vivos. Isto ocorre porque um número importante de fetos com fenda facial também são portadores de outras malformações graves, levando à alta taxa de mortalidade e os casos com êxito letal não seriam vistos por esses profissionais, existindo assim, um viés de seleção para os casos factíveis de correção, ou seja, os casos mais simples, nos quais não estarão inclusos os casos letais com malformações associadas, bem como aneuploidia. O diagnóstico da fenda facial sempre foi tratado como secundário à observação de outras malformações maiores, principalmente em fetos poli malformados, submetidos a exame morfológico detalhado, não sendo alvo de rastreamento de rotina na ultrassonografia obstétrica, principalmente se tratando do diagnóstico da fenda palatina. Algumas questões sobre a fenda facial parecem também pouco elucidadas na literatura: será que devemos considerar a fenda facial isolada da mesma maneira que a fenda facial associada a outras malformações? A fenda facial, fazendo parte de alteração cromossômica, teria um prognóstico muito pior do que a que cursa com poli malformações sem aneuploidia? Os poucos dados disponíveis sobre a fenda facial, em nosso país, principalmente os relacionados ao diagnóstico em período gestacional, estimularam a realização deste estudo para a avaliação de dados locais e sua compatibilidade com os resultados mundiais.

652

2- MÉTODOS

Foi realizado estudo descritivo com fetos portadores de fenda facial diagnosticada por ultrassonografia no Setor de Medicina Fetal da Clínica Obstétrica do DOG de HCFMUSP, durante o período compreendido entre maio de 1995 e novembro de 2004. A coleta de dados foi realizada entre novembro de 2003 a novembro de 2004. Este estudo teve aprovação no comitê de Ética do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, assim como do CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

2.1 - Seleção e seguimento

Em relação aos critérios de inclusão, feto vivo à primeira ultrassonografia no serviço; diagnóstico de fenda facial fetal; ter sido submetido à ecocardiografia fetal; ter cariótipo com resultado e ter sido avaliado no período pós-natal ou pós-expulsão. Em relação aos critérios de exclusão a falta de qualquer item dos critérios de inclusão, excluiriam o caso.

2.2 - Coleta de dados do estudo

A seleção dos casos foi realizada utilizando-se do arquivo do Setor de Medicina Fetal da Clínica Obstétrica do DOG da HCFMUSP e do prontuário institucional, quando necessário.

2.3 - Aparelhos Utilizados

Os exames foram realizados no aparelho modelo Voluson GE (E.U.A), no Setor de Medicina Fetal da Clínica Obstétrica do HCFMUSP, com transdutor convexo de 3,5 MHz, modo B dinâmico) e também transdutor transvaginal de 7,5 MHz, com mapeamento colorido de fluxo por Doppler.

2.4 - Técnica do Exame ultrassonográfico

O diagnóstico da fenda labial realizado demonstrando-se a alteração da integridade facial, realizada por corte coronal tangencial anterior da face fetal, evidenciando o lábio superior, lábio inferior e nariz (Figura 1). Também avaliado a integridade do palato mediante corte transversal da face e crânio fetal, avaliando a arcada alveolar superior (Figura 2). O estudo da integridade do palato era complementado por meio de cortes sagitais da face, avaliando a presença ou não de fluxo transpalatino com o auxílio do sistema Doppler colorido (Figura 3), durante o *gasping* fetal (Aubry et al., 1992).

653



Figura 1. Avaliação dos lábios
Fonte: Arquivo pessoal.

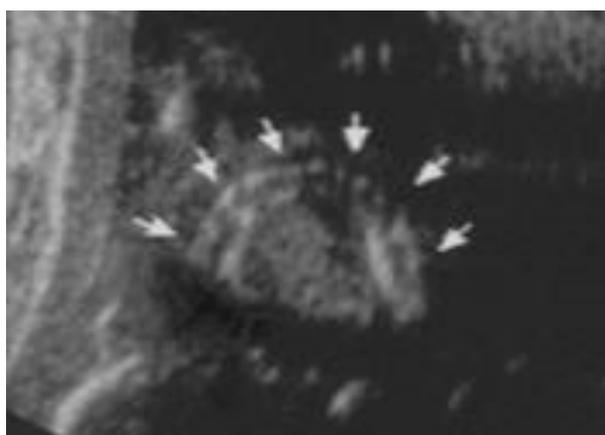


Figura 2. Avaliação do palato fetal
Fonte: Arquivo pessoal.



Figura 3. Gasping fetal
Fonte: Arquivo pessoal.

Em seguida, uma avaliação morfológica completa era realizada a fim de se diagnosticar malformações associadas. Realizado complementarmente ecocardiografia fetal com Doppler colorido no Setor de Cardiologia Fetal da Clínica Obstétrica do HCFMUSP. Em caso de diagnóstico de fenda facial, com ou sem outras malformações fetais, e/ou alteração do cariótipo, as gestantes eram encaminhadas para acompanhamento conjunto na psicologia. Nenhuma interrupção de gestação foi efetuada na série estudada.

654

2.5 - Grupos de estudo

De posse dos dados completos e obedecendo aos critérios de inclusão, foram constituídos três grupos de fetos portadores de fenda facial para a realização de análise estatística, conforme os objetivos do estudo:

Grupo I - Fetos com fenda facial isolada e cariótipo normal;

Grupo II - Fetos com fenda facial e malformações associadas e cariótipo normal;

Grupo III - Fetos com fenda facial cursando com aneuploidia.

2.6 - Análise estatística dos dados:

Os valores categóricos foram expressos em frequência absoluta (n) e frequência relativa (%). Para o teste de variância a um fator foi utilizada a Análise de Variância a um Fator (ANOVA). Para a análise entre os grupos, utilizamos o teste de Bonferroni, o teste Qui-quadrado de Person (Chis-Square) e o teste de Fischer, na dependência da variável estudada. Foi também utilizada a forma descritiva como método de avaliação.

3- RESULTADOS

Foram identificados 135 fetos com fenda facial, durante o período deste estudo e um total de 97 fetos preencheram corretamente os critérios de inclusão, sendo distribuídos em três grupos:

Grupo I - Fetos com fenda facial isolada e cariótipo normal, 26 casos.

Grupo II - Fetos com fenda facial, malformações associadas e cariótipo normal, 44 casos.

Grupo III - Fetos com fenda facial cursando com aneuploidia, 27 casos.

3.1- Possíveis discrepâncias entre o diagnóstico ultrassonográfico e os achados pós-natais em relação à fenda facial

Após o nascimento, 11,3 % (11 casos) dos recém-nascidos tiveram seu diagnóstico ultrassonográfico de fenda facial alterado. Em dez fetos diagnosticados como portadores de fenda labial à ultrassonografia, observou-se também a presença de comprometimento palatino ao nascimento. Um feto classificado como portador de fenda lábiopalatina, no exame ultrassonográfico pré-natal, apresentou somente fenda labial ao nascimento. Não houve diferença significativa entre os grupos em relação à confirmação do tipo de fenda facial pelo teste exato de Fisher ($p = 0,811$). A confirmação do adequado diagnóstico ultrassonográfico do tipo de fenda facial nos recém-nascidos foi de 88,7 %.

655

3.2- Idade materna no diagnóstico ultrassonográfico da fenda facial

A idade materna no diagnóstico das fendas faciais variou de 13 a 46 anos, com média de 27,8 anos e desvio padrão de 7,8 anos. Por meio da análise de variância a um fator, observa-se que os grupos não diferem em relação à idade materna ($p=0,3701$).

3.3 - Idade gestacional no diagnóstico ultrassonográfico da fenda facial

A idade gestacional no diagnóstico das fendas faciais apresentou variação de 12 a 39 semanas, com média de 27,4 semanas e desvio padrão de 5,9 semanas. Por meio da análise de variância a um fator observa-se que os grupos não diferem em relação a essa variável ($p=0,595$).

3.4- Antecedentes pessoais ou familiares de fenda facial

Foi observado um caso (1,0 %) de história familiar de fenda facial, referido na casuística do grupo II, cuja gestante relatou dois filhos anteriores portadores de fenda facial: o primeiro portador fenda lábiopalatina isolada e o segundo, de fenda labial isolada. Nos demais grupos, não se observaram antecedentes pessoais ou familiares de fenda facial.

3.5- Distribuição das fendas faciais em relação ao tipo

Em relação à distribuição das fendas faciais quanto ao tipo, a fenda lábiopalatina apresentou uma porcentagem de ocorrência aproximadamente duas vezes maior se comparado à fenda labial nos grupos II (66,0 % x 29,5%) e III (66,7 % x 33,3 %), fato não observado no grupo I, em que foram equivalentes (50,0% x 50,0 %). Foram constatados dois casos de fenda palatina no grupo II e não houve casos de fenda palatina nos grupos I e III. Não houve diferença estatística significativa entre os grupos em relação ao tipo de fenda facial pelo teste exato de Fischer ($p=0,217$). Foi observada, neste estudo, a prevalência da fenda lábiopalatina.

3.6- Distribuição das fendas faciais quanto à sua localização

656

No grupo I (fetos com fenda facial isolada) há prevalência da fenda labial esquerda com nove fetos (34,6 %), seguido da fenda lábiopalatina bilateral, com seis fetos (23,0 %) e da fenda labial direita, com cinco fetos (19,2 %). No grupo II (fetos com fenda facial associada a outras malformações e cariótipo normal), observa-se prevalência da fenda lábiopalatina mediana, com 12 fetos (27,2 %), seguida da fenda labial mediana e da fenda lábiopalatina bilateral, ambas com oito fetos (18,1%). No grupo III (fetos com fenda facial associada à aneuploidia), observa-se prevalência da fenda lábiopalatina mediana, com seis fetos (22,2 %), seguida de fenda lábiopalatina direita (14,8 %), fenda lábiopalatina esquerda (14,8 %) e fenda lábiopalatina bilateral (14,8 %), todas apresentando quatro fetos comprometidos.

3.7- Sexo fetal e a fenda facial

Foi observada neste estudo, a seguinte distribuição: 52,6 % fetos do sexo masculino e 47,4 % fetos do sexo feminino (Vide tabela 1) Não houve diferença estatística significativa entre os grupos, em relação ao sexo fetal pelo teste de Chi-square ($p= 0,068$).

3.8- Sexo fetal e tipo de fenda facial

Foi observado predomínio do sexo masculino na fenda labial e na fenda lábiopalatina. Houve predomínio do sexo feminino nas fendas palatinas. A distribuição nos três grupos e o total por tipo de fenda facial podem ser observados na tabela 1.

Tabela 1 – Distribuição do sexo fetal em relação ao tipo de fenda facial

TIPO DE FENDA	n	MASCULINO	FEMININO
Lábiopalatina	60 (61,9%)	33 (34,0%)	27 (27,9%)
Labial	35 (36,1%)	18 (18,6%)	17 (17,5%)
Palatina	2 (2,0%)	0	2 (2,0%)
TOTAL	97 (100%)	51(52,6%)	46 (47,4 %)

Fonte: Clínica Obstétrica do HCFMUSP, Setor de Medicina Fetal.

3.9 - Malformações fetais associadas à fenda facial

As malformações musculoesqueléticas foram as mais incidentes em nossa casuística, presentes em 35,0 % do total de fetos (45,4 % dos fetos do grupo II e 51,8 % dos fetos do grupo III), destacando-se o pé torto em 10,1 %, a polidactilia em 8,0 % e a micromelia em 7,0 %. Foi também a malformação fetal mais frequente no grupo II.

As cardiopatias e a holoprosencefalia tiveram porcentagem de ocorrência equivalente nos fetos deste estudo. As cardiopatias estiveram associadas a 28,8 % dos fetos deste estudo. No grupo III, a incidência de cardiopatia foi de 70, 3 %, contrastando com o grupo II que foi de 22,7 %. No grupo II, a malformação cardíaca mais encontrada foi a CIV (comunicação interventricular), presente em 9,0 %, seguido da cardiopatia complexa, com 4,5 % dos casos. No grupo III, a malformação cardíaca mais comum foi também a CIV (comunicação interventricular) presente em 40,7 % dos casos, seguido de dupla via de saída do ventrículo direito, presente em 33,3 % dos casos. A cardiopatia fetal foi a malformação fetal mais encontrada no grupo III.

A holoprosencefalia também foi observada em 28,8 % dos fetos deste estudo (38,6 % dos fetos do grupo II e 40,7 % dos fetos do grupo III apresentaram holoprosencefalia). Em relação a outras malformações associadas à fenda facial, no grupo II, destacaram-se a

ventriculomegalia, a acrania, a artéria umbilical única e a onfalocele. No grupo III, destacaram-se a ventriculomegalia e os rins ecogênicos.

3.10- Aneuploidia e fenda facial

As aneuploidias estiveram associadas a 27,8 % dos casos de fenda facial diagnosticados neste estudo e formaram o grupo III. Foi observada prevalência de Síndrome de Patau (Trissomia 13) com 66,6 % dos casos, seguido da Síndrome de Edwards (Trissomia 18) com 29,2 % e da Síndrome de Klinefelter (47 xxy) com 3,6 %.

3.11 - Idade gestacional no parto em fetos com fenda facial

A idade gestacional no parto variou de 16 a 41 semanas, com média de 33,5 semanas e desvio padrão de 6,3 semanas. Por meio da análise de variância a um fator, constatou-se que os grupos diferem em relação à idade gestacional no parto ($p < 0,001$). Por meio do teste de Bonferroni, constatou-se que há diferenças significativas entre os grupos, onde o grupo I apresenta valores significativamente maiores que os outros dois grupos, com média de idade gestacional de 38,8 semanas, compatível com o termo ($p < 0,05$). Não há diferença estatística significativa entre os grupos II e III que demonstram valores compatíveis com prematuridade, com idade gestacional do parto de 32,6 semanas e 29,8 semanas, respectivamente.

658

3.12 - Peso ao nascimento em fetos com fenda facial

O peso do concepto neste estudo variou de 263 g a 4,500 g, com média de 2,105g e desvio padrão de 1,086g. Por meio da análise de variância a um fator, observou-se que os grupos diferem em relação ao peso fetal ao nascimento ($p < 0,001$). Por meio do teste de Bonferroni, constatou-se que há diferenças significativas entre todos os grupos. O grupo I apresenta valores significativamente maiores que os outros dois grupos ($p < 0,05$). O grupo I apresenta peso de nascimento médio de 3,027g, compatível com peso de termo. Os grupos II e III apresentam peso médio ao nascimento de 1982g e 1388g, respectivamente, compatíveis com baixo peso.

3.13- Mortalidade fetal associada à fenda facial

Em nossa casuística, a mortalidade geral do estudo foi de 71,1 %. No grupo I, não houve mortalidade. No grupo II, houve 95,4 % de mortalidade. No grupo III, houve 100 % de mortalidade. Há diferenças significativas entre os grupos em relação à mortalidade. Os grupos II e III não apresentam diferença ($p= 0,551$) e diferem em relação ao grupo I ($p= 0,001$).

4 - DISCUSSÃO

4.1- Possíveis discrepâncias entre o diagnóstico ultrassonográfico e os achados pós-natais em relação à fenda facial

Na literatura, a sensibilidade ultrassonográfica na detecção da fenda facial, durante a rotina pré-natal, demonstra uma especificidade alta e uma sensibilidade muito baixa (próxima de 20 %) em face dos exames de rotina obstétrica. Alguns estudos demonstram uma especificidade alta (próxima de 100 %) na detecção da fenda facial (Vilbert et al, 2024, Divya et al., 2022; Veneza et al., 2016; Shaikh et al., 2001). A avaliação do palato e a exclusão de seu acometimento representaram os maiores problemas técnicos encontrados neste estudo, mesmo se utilizado os cortes adequados de avaliação do palato e o uso do Doppler no “gasping fetal” como metodologia complementar. Apesar dessa dificuldade, utilizando o modo bidimensional, foi obtido, neste estudo, a confirmação do tipo de fenda facial, de modo adequado, no pós-natal, em 88,7 % dos casos, demonstrando uma excelente taxa de correlação entre o diagnóstico ultrassonográfico e o pós-natal. Vilbert et al (2024), encontraram uma taxa geral de concordância pré e pós-natal de 88,9%, sendo um resultado bem semelhante ao de nosso estudo. Observou-se também, neste estudo, que a avaliação ultrassonográfica do palato fetal é de difícil execução prática e que, frequentemente, traz dúvidas ao profissional que o realiza. Porém, com a melhoria da qualidade de imagem e da resolução dos aparelhos, assim como da realização de avaliação sistemática de palato nos exames de rotina, principalmente, nos casos de comprometimento labial, seja possível diminuir a margem de diagnósticos incompletos ou de erros diagnósticos pela técnica ultrassonográfica bidimensional.

659

4.2- Idade materna e a fenda facial

A idade materna no diagnóstico da fenda facial apresenta valores muito variáveis na literatura. Neste estudo, a média foi de 27,8 anos. Vilbert et al (2024) encontraram idade

de 29,7 anos. Estudos realizados por Chukanov A.N (2022), Menegotto e Salzano (1991) e Graziozi et al. (2000) demonstram idade materna média de 25 anos, confirmando a heterogeneidade dos resultados quanto à essa variável na literatura. Khoury et al. (1989) relatam que idade materna maior que 35 anos é um fator de risco importante para a ocorrência da fenda facial, fato relacionado com maior possibilidade de aneuploidias e, consequentemente, associadas a essa, uma maior incidência da fenda facial. Neste estudo, como nos estudos descritos anteriormente, também não se confirmou a referida associação, mesmo no grupo de fenda facial associado a aneuploidia (grupo III) onde a idade materna média foi de 29 anos, não se observando diferença estatística significativa com os demais grupos e com a idade materna média encontrada em nosso estudo. Esse fato pode dever-se ao nosso centro de pesquisa ser de referência e as pacientes terem sido encaminhadas pela fenda facial, não constituindo um grupo de estudo especificamente para a prevalência de aneuploidias em gestantes com idade avançada.

4.3 - Idade gestacional no diagnóstico da fenda facial

A idade gestacional no diagnóstico da fenda facial apresenta valores variáveis na literatura. Neste estudo, a média da idade gestacional no diagnóstico foi de 27,4 semanas, sendo concordante com o resultado observado por Sohan et al. (2001) que também registram média de 27 semanas. No estudo de Vilbert et al (2024) a idade gestacional média foi de 24,8 semanas. Ghi et al. (2003) encontram idade gestacional média no diagnóstico mais elevada, em torno de 30 semanas.

660

Neste estudo, considera-se como idade gestacional no diagnóstico, a idade gestacional em semanas em que o diagnóstico ultrassonográfico da fenda facial foi realizado neste serviço. Levando-se em consideração que o HCFMUSP é um centro terciário para Medicina Fetal e recebe um número importante de casos referenciados de outros centros, após o diagnóstico primário, a idade gestacional no diagnóstico da fenda facial poderia ter sido mais precoce caso o diagnóstico primário tivesse sido realizado nesta instituição.

O diagnóstico precoce de malformações é uma das maiores preocupações na medicina fetal. O diagnóstico precoce da fenda facial com a utilização da ultrassonografia transvaginal, especialmente após 14 semanas de gestação, seria possível, particularmente, em casos em que há múltiplas malformações associadas (Martinez-Ten *et al.*, 2012).

Neste estudo, o diagnóstico mais precoce foi realizado com 12 semanas, por via transvaginal, em um feto com holoprosencefalia e aneuploidia (grupo III), fato esse que

sugere que, na presença de outras malformações, o índice de diagnóstico precoce da fenda facial tende a aumentar pela avaliação ultrassonográfica mais atenta a que esses fetos são submetidos.

O diagnóstico precoce da fenda facial é um assunto muito controverso com respeito a vantagens e desvantagens. Como vantagens, temos o preparo psicológico dos pais, o planejamento dos cuidados neonatais como a preparação da alimentação, a redução da morbidade perinatal, a oportunidade de maiores investigações para outras anomalias estruturais e cromossômicas, a informação aos pais sobre os possíveis problemas ao nascimento, a discussão da possibilidade de cirurgia corretiva e inclusive da possibilidade de interrupção dessa gestação nos países onde a lei assim o permitir (Hens K,et al., 2020).

Como desvantagem do diagnóstico da fenda facial no período gestacional, foi observado um distúrbio emocional importante entre os pais e os profissionais que fizeram o diagnóstico, além de intensa ansiedade materna, o que fez com que, em alguns centros, só se informe aos pais sobre o diagnóstico de fenda facial perante consentimento ético e legal assinado (Hens K,et al., 2020).

No setor de Medicina Fetal da Clínica Obstétrica do HCFMUSP, os familiares sempre eram informados quando realizado o diagnóstico de fenda facial e outras malformações, quando presentes, logo após o exame morfológico. Eram esclarecidos também das possíveis implicações deste diagnóstico. Como suporte, esses familiares eram encaminhados ao Departamento de Psicologia da Clínica Obstétrica desta mesma instituição. A primeira consulta ocorria, de preferência, após o diagnóstico ultrassonográfico, e eram realizadas consultas durante todo o evoluir da gestação, com intervalos, a critério da Psicologia. As pacientes também eram encaminhadas para o pré-natal do grupo de Medicina Fetal e acompanhadas até o termo da gestação. O parto era realizado, na medida do possível, em nossa instituição e, na pediatria eram encaminhados para correção cirúrgica quando o caso assim o permitia.

661

4.4 - Antecedente pessoal ou familiar de fenda facial

Observa-se aumento de incidência da fenda facial em filhos de pais com antecedentes em relação à população geral, demonstrando a influência dos fatores genéticos em sua etiologia (Gravelle et al., 2024). Entretanto, não estão bem definidos os mecanismos que determinam a ocorrência dessa malformação, sendo mais provável uma combinação de vários fatores, isto é, uma etiologia multifatorial, e não somente a carga genética (Bunduki

et al., 2001). Em nossa casuística, a história familiar foi um fraco marcador para a fenda facial, com somente um caso relatado (1,0 %). Porém nesse caso, a gestante relatou dois filhos anteriores portadores de fenda facial: o primeiro portador fenda lábiopalatina isolada e o segundo de fenda labial isolada. Esse relato contundente, apesar de numericamente pouco expressivo em nossa casuística, mostra que alguns casos são de fato de herança familiar e serve como alerta para que seja dada importância à pesquisa do passado pessoal e familiar.

4.5 - Distribuição das fendas faciais em relação ao tipo

Com relação aos tipos, a fenda lábiopalatina é descrita como a de aparecimento mais frequente na literatura, seguido da labial e por último da palatina (Vilbert et al., 2024; Divya et al., 2022). Neste estudo, houve prevalência da fenda lábiopalatina representando 61,8 % dos casos, seguida da fenda labial com 36,0 % e da fenda palatina com 2,0 %, dados concordantes com a literatura. Observou-se em nosso estudo que a fenda lábiopalatina apresentou incidência aproximadamente duas vezes maior em relação à fenda labial nos grupos II e III, fato não observado no grupo I, em que foram equivalentes. A prevalência da fenda lábiopalatina em fetos com outras malformações e naqueles portadores de aneuploidia foi observada em outros estudos na literatura (Vilbert et al, 2024).

662

4.6 - Distribuição das fendas faciais quanto à sua localização

A localização da fenda facial variou de acordo com o grupo analisado. No grupo I, de fetos com fenda facial isolada, notamos uma prevalência da fenda labial esquerda com 34,6 %, resultado que coincide com o achado de Weissman et al. (1995) que demonstram uma predominância da fenda do tipo labial à esquerda na fenda facial isolada.

No grupo II, observamos uma prevalência da fenda lábiopalatina mediana, com 27,2 % dos casos, cuja predominância parece relacionada à incidência de holoprosencefalia. A relação entre fenda facial mediana e a holoprosencefalia se deve à ocorrência concomitante da clivagem cerebral e do desenvolvimento inicial da região facial média (originada da proeminência fronto-nasal) onde lesões que afetam uma podem envolver a outra. Tendo em vista essa associação, 38,6 % dos fetos do grupo II apresentavam holoprosencefalia, dos quais, 70,5 % destes apresentavam fenda lábiopalatina mediana.

No grupo III, observamos também uma prevalência da fenda lábiopalatina mediana, com 22,2 %. Nesse grupo, 11 fetos (40,7 %) apresentavam holoprosencefalia (10 fetos

portadores da Síndrome de Patau e um portador da Síndrome de Klinefelter) sendo que, desse grupo, sete fetos (63,6 %) eram portadores de fenda facial mediana.

A síndrome de Patau tem importante correlação com a holoprosencefalia, que por sua vez, tem forte ligação com a ocorrência de fenda facial mediana. Pelo fato de a síndrome de Patau ser a aneuploidia mais encontrada neste estudo, poderia assim justificar a prevalência da fenda lábiopalatina mediana nesse grupo. As alterações de cariótipo vêm, na maioria das vezes, associadas a inúmeras malformações. O diagnóstico da fenda facial junto à outra alteração morfológica fetal leva-nos a indicar realização do cariótipo fetal para exclusão deste fator complicante e determinante na evolução da gestação.

4.7 - Sexo fetal e a fenda facial

Quanto ao sexo fetal em relação à fenda facial, muitos autores são concordantes ao destacar a prevalência masculina em torno de 60,0 % dos casos, sendo no sexo feminino em torno de 40,0 % ((Vilbert et al, 2024). Nosso estudo foi concordante com a literatura, com 52,6 % dos fetos do sexo masculino, e de 47,4 %, do sexo feminino. Não houve diferença estatística significativa quando avaliados os três grupos deste estudo.

4.8 - Sexo fetal e tipo de fenda facial

Nosso estudo demonstrou que a fenda labial e a fenda lábiopalatina são mais comuns em fetos do sexo masculino e a fenda palatina nos fetos do sexo feminino, achado concordante com a literatura (Memegoto e Salzano, 1991; Taher et al., 1992). Não houve diferença estatística significativa quando avaliados os três grupos deste estudo.

4.9 - Malformações fetais associadas à fenda facial

Estudos demonstram que aproximadamente 30,0 % das crianças com fenda facial apresentam outras malformações (Stoll et al., 2000).

As malformações fetais mais associadas à fenda facial descritas na literatura são as musculoesqueléticas e as de sistema nervoso central, seguidas dos defeitos de sistema cardiovascular e urogenital (Stoll et al. 2000). Esses dados coincidem com os resultados encontrados neste estudo, em que foi observada prevalência das malformações musculoesqueléticas, seguido das cardiopatias e da holoprosencefalia. Em um estudo recente, Vilbert et al (2024) encontrou maior associação de fendas faciais com malformações cardíacas, cerebrais, musculoesqueléticas, faciais e oculares.

A presença de outras malformações fetais foi um fator decisivo para a alta mortalidade nos grupos II e III, que culminou com péssimo prognóstico fetal.

Diante do diagnóstico da fenda facial, consideramos primordial a realização da ecocardiografia fetal e do exame morfológico fetal detalhado para a exclusão de malformações associadas, eventos esses que podem definir a direção do acompanhamento, da assistência ao parto, do manejo neonatal e do próprio prognóstico da gestação.

4.10 - Aneuploidia e fenda facial

As aneuploidias representaram 27,2 % dos casos de fenda facial diagnosticados em nosso estudo, formando o grupo III. Nenhum caso de fenda facial isolada cursou com aneuploidia, fato também relatado na literatura. Foi observado, prevalência da Síndrome de Patau, seguido da Síndrome de Edwards e da Síndrome de Klinefelter. Na literatura, as anormalidades cromossômicas mais incidentes relacionadas à fenda facial são a trissomia do 13 (Síndrome de Patau) e a trissomia do 18 (Síndrome de Edward) com predominância da primeira (Fischer et al., 1999). Esses dados confirmam os resultados de nosso estudo. Graças ao progresso da imagem ultrassonográfica, o diagnóstico de trissomias foi facilitado pelo grande número de malformações associadas a essas aneuploidias. Isso fez com que vários estudos propusessem que a análise do cariótipo fetal só devesse ser realizada nos casos em que a fenda facial estivesse associada a outras malformações e não quando isolada, assim como também relata a utilização de outros métodos genéticos para o diagnóstico como o NIPT e o Microarray (Chen et al., 2024; Yan, Shujuan & Yu et al., 2023). Pensamos que a indicação de cariótipo fetal deve ser individualizada e discutida com os pais, os quais, diante das informações, decidem conjuntamente com a equipe médica pela sua realização ou não.

664

4.11 - Peso e idade gestacional no parto nos fetos com fenda facial

Cerca de 38,0 % dos fetos com aneuploidia apresentam frequentemente restrição de crescimento intrauterino, e estima-se que cerca de 10,0 % dos casos com crescimento intrauterino restrito estejam associados a cromossomopatias (khoury et al., 1988). A mortalidade apresenta-se cerca de cinco a oito vezes maior nos fetos com restrição de crescimento e quando isso está associado a outras malformações e/ou aneuploidia, a incidência de óbito fetal eleva-se muito em relação à população geral (Mangla et al., 2024; Hobbins, 1996). Em relação ao peso fetal no nascimento em nosso estudo, o grupo I, com fetos com fenda facial isolada, apresentou média de peso de nascimento compatível com feto

a termo. Os fetos do grupo II e III, tiveram a média de peso no nascimento abaixo dos valores considerados adequados, fato observado, de maneira mais acentuada no grupo III (fetos com fenda facial associada à aneuploidia). Isso parece dever-se ao fato destes grupos serem propensos a maior ocorrência de restrição de crescimento fetal e de óbito fetal intrauterino precoce, levando a maior número de partos prematuros e, conseqüentemente, a um menor peso fetal no nascimento. Devido ao grupo II e III representarem cerca de 73,1 % dos casos, o peso médio de nascimento nesse estudo foi compatível com feto de baixo peso, fato contrastante com o grupo I, em que a média do peso fetal no nascimento ficou dentro dos valores considerados para feto a termo, demonstrando que a fenda facial isolada não apresenta relação com restrição de crescimento intrauterino e que esses fetos têm um desenvolvimento ponderal normal. Em relação à idade gestacional no parto, fator intimamente ligado ao peso fetal no nascimento e ao índice de mortalidade, foi observado que os grupos deste estudo diferem estatisticamente entre si. O grupo I apresentou valores significativamente maiores que os grupos II e III, demonstrando que fetos portadores de fenda facial isolada têm idade gestacional no parto compatível com valores considerados para feto a termo. Os fetos do grupo II e do grupo III apresentaram idade gestacional média no parto refletindo prematuridade, fato que se observa mais acentuado no grupo III. Observou-se também que devido ao fato dos grupos II e III representarem cerca de 73,1 % dos casos deste estudo, a idade gestacional média ao nascimento em nosso estudo indicou prematuridade.

665

4.12 - Mortalidade fetal associada à presença da fenda facial

Observamos alta taxa de mortalidade na presença da fenda facial (71,1 %), porém, nos casos de fenda facial isolada (Grupo I), não houve óbito fetal.

Na fenda facial associada a outras malformações sem alteração do cariótipo (grupo II), dentre os 44 casos, somente dois sobreviveram ao parto e ao período neonatal. Esses apresentavam malformações menores, o que provavelmente permitiu sua evolução (pavilhão auricular esquerdo rudimentar e ventriculomegalia bilateral, respectivamente). Nesse grupo o índice de mortalidade foi de 95,4 %.

Quando a fenda facial esteve associada à aneuploidia (grupo III), a mortalidade foi de 100%, fato ligado às inúmeras e graves malformações presentes nestes fetos, tornando o quadro inviável e incompatível com a vida. Concluímos que a presença de outras malformações associadas à fenda facial foi um fator relevante para o aumento da incidência de óbito fetal na casuística deste estudo, independente da ocorrência ou não de aneuploidia.

4- CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados obtidos neste estudo mostram números semelhantes aos da literatura. Este estudo veio ressaltar a importância da avaliação da face fetal na rotina ultrassonográfica, de modo a se realizar o mais precoce e correto diagnóstico da fenda facial, seja ela isolada ou principalmente quando associada a outras malformações e/ou aneuploidias, permitindo preparação dos pais, familiares e profissionais para um completo planejamento das ações a serem realizadas no período pré e pós-natal. O diagnóstico da fenda facial teve um importante incremento nas últimas décadas do século XX, apresentando promissora evolução, neste início de século, graças a melhoria dos equipamentos ultrassonográficos, evento que acompanha a evolução da indústria de informática, propiciando processadores cada vez mais velozes e paralelamente a isso, aparelhos para ultrassonografia com maior nitidez de imagem e disponibilidade de recursos tecnológicos de trabalho. Apesar de não ter sido alvo de nosso estudo, o advento do ultrassom tridimensional se apresenta como uma ferramenta importante no estudo da fenda facial, principalmente em relação à avaliação de palato anterior podendo chegar a índices de detecção de 86,0 % (Chao et al., 2024; González-Aranceta et al., 2024; Johnson et al., 2000, Chen et al., 2001). O diagnóstico da fenda palatina continua a ser um grande desafio, principalmente o das isoladas, porém estudos recentes demonstram que a utilização da ressonância magnética poderá ser uma alternativa para o incremento do correto diagnóstico da extensão da fenda facial, principalmente em relação ao acometimento palatino, sendo possível a avaliação tanto do palato anterior quanto do posterior (Baeza-Pagador et al., 2024; Dhaifalah, et al., 2024). Essas novas tecnologias projetam um grande futuro para o diagnóstico da fenda facial. Finalizando, espera-se que este estudo tenha propiciado um incremento no conhecimento dessa malformação e que ajude a impulsionar a melhoria do seu diagnóstico. Esperamos ainda ter demonstrado que fetos com fenda facial isolada associada à cariótipo e ecocardiografia normais, têm excelente prognóstico e devem ser encarados com bastante tranquilidade.

666

BIBLIOGRAFIA

1. AUBRY MC, aubry JP. Prenatal diagnosis of cleft palate: Contribution of color Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1992;2:221.
2. BUNDUKI V, et al. Diagnóstico Pré-Natal de Fenda Labial e Palatina: Experiência de 40 Casos. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2001;23(9):561-6.

3. CHEN ML, Chang FM. Prenatal diagnosis of cleft palate by three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Med Biol.* 2001;27(8):1017-23.
4. FISHER N, Perrotin F, Tranquart F, Robert M, Lansac J, Body G. Management of cleft lip and / or palate diagnosed in utero. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 1999;28(5):446-55.
5. GHI T, Perolo A, Banzi C, Contratti G, Valeri B, Savelli L, Moeselli GP, Bovicelli L, Pilu G. Two-dimensional ultrasound is accurate in the diagnosis of fetal craniofacial malformation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;19(6):543-51.
6. GRAZIOSI MA, Salgado MA, Castilho JC. Investigação epidemiológica em indivíduos portadores de fendas labiais e/ou palatinas. *Rev Fac Odontol São Jose dos Campos.* 2000;3:1.
7. HOBBS JC. Intrauterine Growth restriction. In: Queenan JT, Hobbs JC. *Protocols for high-risk pregnancies.* 3rd. Ed. Massachusetts: Blackwell Science Inc.; 1996. p. 517.
8. JOHNSON DD, Pretorius DH, Budorich NE, Jones MC, Lou KV, James GM, Nelson TR. Fetal lip and primary palate: Three- dimensional versus twodimensional US. *Radiology.* 2000; 217:236-9.
9. KHOURY MJ, Erikson JD, Cordero JF, Mc Carth BJ. Congenital malformation and intrauterine growth retardation: a population study. *Pediatrics.* 1988;82:83.
10. MENEGOTTO BG, Salzano FM. Epidemiology of oralclefts in a large South American sample *Cleft PalateCraniofac J.* 1991;28(4):373-6.
11. MODOLIN MLA, Kamakura L, Cerqueira EM. Classificação, etiologia, patogenia e incidência das fissuras labiopalatinas. In: Carreirão, S.; Lessa, S.; Zanini, S.A.
12. TRATAMENTO das fissuras labiopalatinas. 2a edição. Rio de Janeiro: Editora Revinter;1996.
13. SHAIKH D, Mercer NS, Sohan K, Kyle P, Soothill P. Prenatal diagnosis of cleft lip and palate. *BR J Plast Surg.* 2001;54(4):288-9.
14. SOHAN K, Freer M, Mercer N, Soothill P, Kyel P. Prenatal detection of facial clefts. *Fetal Diagn Ther.* 2001;16(4):196-9.
15. STOLL C, Dott B, Alembik Y, Roth M. Evolution of prenatal diagnosis of cleft lip/palate by foetal ultrasonographic examination. *Ann Genet.* 2000;43(1):11-4.
16. TAHER AA. Cleft lip and palate in Tehran. *Cleft Palate Craniofac J.* 1992;29(1):15-6.
17. VIBERT, F., Schmidt, G., Löffler, K. et al. Accuracy of prenatal detection of facial clefts and relation between facial clefts, additional malformations and chromosomal abnormalities: a large referral-center cohort. *Arch Gynecol Obstet* 309, 1971–1980 (2024). <https://doi.org/10.1007/s00404-023-07084-8>
18. DIVYA, K.; Iyapparaja, P.*; Raghavan, Anusha; Diwakar, Madankumar Parangimalai. Precisão das ultrassonografias pré-natais para rastreamento de fissura

labiopalatina: Uma revisão sistemática. *Journal of Medical Ultrasound* 30(3):p 169-175, julho a setembro de 2022. | DOI: 10.4103/jmu.jmu_20_22

19. MARTINEZ-Ten P, Adiego B, Illescas T, Bermejo C, Wong AE, Sepulveda W. First-trimester diagnosis of cleft lip and palate using three-dimensional ultrasound *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;40:40-6

20. VENEZIA R, Mocera G, Alletto A, Vitrano G, Ferrara C, Perino A. Accuracy of the second trimester screening in the diagnosis of cleft lip and palate *Giornale Italiano Di Ostetricia E Ginecologia.*; 2016;38:269-75

21. CHUKANOV A.N. Improving the efficiency of prenatal diagnosis of cleft lip and palate. *Health and Ecology Issues.* 2020;(3):36-42. (In Russ.) <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2020-17-3-5>

22. HENS K, Hens G. Pregnancy Termination in the Case of an Orofacial Cleft: An Investigation of the Concept of Reproductive Autonomy. *The Cleft Palate Craniofacial Journal.* 2020;57(9):1134-1139. doi:10.1177/1055665620929775

23. GAVELLE P, Dissaux C, Dupont M, Khonsari RH, Picard A. Parental and Child Diagnosis Storytelling and Self-Image in French Children With Cleft lip With or Without Cleft Palate. *The Cleft Palate Craniofacial Journal.* 2024;61(2):200-208. doi:10.1177/10556656221126268

24. CHEN, Xinying, et al. "Prenatal diagnosis of fetuses with absent/hypoplastic nasal bone in second-trimester using chromosomal microarray analysis." *Birth Defects Research* 116.5 (2024): e2351.

668

25. YAN, Shujuan & Yu, Qixia & Zhou, Hang & Huang, Ruibin & Wang, You & Ma, Chunling & Guo, Fei & Fu, Fang & Li, Ru & Li, Fucheng & Jin, Xiangyi & Zhen, li & Pan, Min & Li, Dongzhi & Liao, Chunfen. (2023). Association of prenatal Cleft Lip and Palate ultrasound abnormalities with copy number variants at a single Chinese tertiary center. 10.21203/rs.3.rs-3812609/v1.

26. SHAO, Xiaoliu et al. Comparison of diagnostic values between 2D three-section ultrasound and 3D tomographic ultrasound imaging for fetal cleft palate at 11-13+ 6 weeks. *Journal of Radiation Research and Applied Sciences*, v. 17, n. 1, p. 100808, 2024.

27. GONZÁLEZ-aranceta, Nerea et al. Accuracy and repeatability of fetal facial measurements in 3D ultrasound: A longitudinal study. *Early Human Development*, v. 193, p. 106021, 2024.

28. DHAIHALAH, Ishraq et al. Fetal magnetic resonance imaging in the confirmation of congenital anomalies found on routine mid-trimester ultrasound. *Biomedical Papers*, 2024.

29. BAEZA-pagador, Ana et al. Diagnostic Methods for the Prenatal Detection of Cleft Lip and Palate: A Systematic Review. *Journal of Clinical Medicine*, v. 13, n. 7, p. 2090, 2024.

30. MANGLA, Mishu; A, Rajendra P. Perinatal Management of Pregnancies with Fetal Congenital Anomalies: A Guide to Obstetricians and Pediatricians. *Current Pediatric Reviews*, v. 20, n. 2, p. 150-165, 2024.