MÁRCIO JOSÉ ROSA REQUEIJO

**Fenda facial diagnosticada no pré-natal:
aspectos epidemiológicos, ultra-sonográficos e pós-natais**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Mestre em Ciências

Área de concentração: Obstetrícia e ginecologia

Orientador: Prof. Dr. Victor Bunduki

São Paulo

2006

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Requeijo, Márcio José Rosa

Fenda facial diagnosticada no pré-natal : aspectos epidemiológicos, ultrasonográficos e pós-natais / Márcio José Rosa Requeijo. -- São Paulo, 2006.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Departamento de Obstetrícia e Ginecologia.

Área de concentração: Obstetrícia e Ginecologia.

Orientador: Victor Bunduki.

Descritores: 1.FETO 2.FACE/ultrasonografia 3.FENDA LABIAL 4.FISSURA
PALATINA 5.ANORMALIDADES 6.EPIDEMIOLOGIA 7.ANEUPLOIDIA
8.MORTALIDADE

USP/FM/SBD-086/06

Vini, Vidi, Vinci ("Vim, Vi, Venci")

Caio Júlio César (100 a.C-44 a.C.)

DEDICATÓRIA

*Àqueles que sempre acreditaram que era possível, e são
a fonte de tudo que acredito, do correto, do justo, da honestidade e
da força da família:*

*meus pais **Jaime Requeijo e Ozair Rosa Requeijo,**
meus irmãos **Maurício, Márcia e Maira***

AGRADECIMENTOS

Nossos agradecimentos se estendem a muitos que contribuíram para que este estudo fosse possível, colaborando de modo inestimável para a sua conclusão.

Ao **Prof. Dr. Marcelo Zugaib**, pelo contínuo exemplo de honestidade aliada à inteligência, responsável por profundas mudanças nesse estudo após a qualificação.

Ao meu grande orientador, **Prof. Dr. Victor Bunduki**, responsável pela elaboração desse estudo, além de grande amigo e companheiro.

À **Dra. Maria Okumura**, inspiradora, que trouxe grandes mudanças pra a tese ao participar da qualificação.

À **Dra. Roseli Mieko Y. Nomura**, sempre presente e incentivadora, mesmo antes da tese, também responsável por inúmeras mudanças nesse estudo após a qualificação.

À **Dra. Rossana P. V. Francisco**, que muito me apoiou nas horas mais difíceis.

Ao **Prof. Dr. Marco Antônio B. Lopes**, amigo de todas as horas.

Ao **Dr. Prof. Roberto Eduardo Bittar**, grande incentivador e responsável pelo contato com a tutoragem para os alunos do quarto ano de Medicina, um dos meus maiores prazeres na clínica obstétrica.

Aos colegas da pós-graduação, em especial, **Dra. Gabriele Farina, Dra. Rowena Badra, Dra. Adriana Fukao, Dra. Renata Assunção, Dra. Juliana Limeira, Dra. Ana Paula Damiano, Dra. Carla Bicudo, Dra. Luciana C. Longo e Pereira, Dra. Rita de Cássia A. Machado, Dra. Sâmia Albuquerque Alves, Dra. Verbênia Nunes Cosa, Dra. Cristiane Ortigosa, Dra. Isabel Gomes Noronha, Dr. Eduardo Jorge A. Pimenta, Dr. Javier Miguelez e Dr. Rodrigo Ruano**, meu muito obrigado.

À **Dra. Milena Almeida Prado Ninno**, presente em momentos felizes de minha jornada.

À fisioterapeuta, **Claudia de Oliveira**, amiga desde o princípio, colega das noites de inglês, dos cursos de pós-graduação e de todas as horas.

À Auxiliar de enfermagem **Maria Aparecida Pereira Domingues “Cida”**, presente desde o início.

Aos amigos da faculdade de medicina de Itajubá, em especial a **Dra. Rosa Maria Bush, Dra. Cibele Mendes e Dra. Adna Campolina**.

Aos amigos da PUCCAMP, em especial ao **Dr. Douglas** e a **Dra. Márcia Bueno**.

Aos amigos do grupo **DASA, do Hospital São Luiz e do CDB**.

Aos amigos de Belo Horizonte, em especial a **família Oliveira**.

A **todos** os professores, médicos assistentes, residentes, e demais alunos de pós-graduação e de graduação do HCFMUSP, que contribuíram para a realização deste estudo.

E às nossas queridas gestantes, sem as quais o trabalho seria impossível.

Esta dissertação está de acordo com:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver)*

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2004.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE FIGURAS

RESUMO

SUMMARY

1. INTRODUÇÃO.....	01
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	07
3. PROPOSIÇÃO.....	24
4. CASUÍSTICA E MÉTODOS	26
5. RESULTADOS.....	38
6. DISCUSSÃO.....	54
7. CONCLUSÕES.....	77
8. ANEXOS.....	80
9. REFERÊNCIAS	102

LISTAS

ABREVIATURAS E SIGLAS

HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
DOG	Departamento de Obstetrícia e Ginecologia
ANOVA	Análise de Variância a Um Fator
CONEP	Conselho Nacional de Ética em Pesquisa
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projeto de Pesquisa
2D	Bidimensional
3D	Tridimensional

TABELAS

	página
Tabela 1 - Incidência das fendas faciais em relação ao tipo e o sexo fetal	12
Tabela 2 - Idade materna no diagnóstico ultra-sonográfico da fenda facial nos grupos I, II e III	41
Tabela 3 - Idade gestacional no diagnóstico ultra-sonográfico da fenda facial nos grupos I, II e III	42
Tabela 4 - Distribuição das fendas faciais quanto ao tipo nos grupos I, II e III	44
Tabela 5 - Distribuição da fenda facial em relação ao sexo fetal nos grupos I, II e III	46
Tabela 6 - Distribuição do sexo fetal em relação ao tipo de fenda facial	47
Tabela 7 - Associação entre fenda facial e aneuploidia	50
Tabela 8 - Idade gestacional no parto em fetos com fenda facial nos grupos I, II e III	51
Tabela 9 - Peso fetal ao nascimento em fetos com fenda facial nos grupos I, II e III	52
Tabela 10 - Distribuição da mortalidade fetal nos grupos I, II e III	53

FIGURAS

	página
Figura 1 - Ambroise Paré	3
Figura 2 - Centúrias de Amato Lusitano	4
Figura 3 - Amato Lusitano	4
Figura 4 - Desenvolvimento da face entre a quarta e a décima semana. (Modificado de Moore, 2002)	10
Figura 5 - Fenda lábio-palatina bilateral	16
Figura 6 - Fenda lábio-palatina bilateral	16
Figura 7 - Fenda labial unilateral isolada	17
Figura 8 - Fenda labial unilateral isolada	17
Figura 9 - Fenda labial bilateral	17
Figura 10 - Fenda labial bilateral	17
Figura 11 - Fenda palatina em caso de fenda lábio-palatina bilateral	18
Figura 12 - Fenda lábio-palatina unilateral	18
Figura 13 - Fenda palatina, úvula fendida	19
Figura 14 - Fenda palatina posterior	19
Figura 15 - Fenda palatina anterior e posterior	19
Figura 16 - Gasping fetal	19
Figura 17 - Avaliação de lábios	31
Figura 18 - Avaliação de palato	31
Figura 19 - Gasping fetal	31

RESUMO

Requeijo MJR. *Fenda facial diagnosticada no pré-natal: aspectos epidemiológicos, ultra-sonográficos e pós-natais* [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2006. 117 p.

Introdução: A fenda facial sempre intrigou a sociedade por ser uma malformação que estigmatiza seus portadores. Os poucos dados relacionados à observação ultra-sonográfica pré-natal dessa malformação, no Brasil, incentivaram o seu estudo no Setor de Medicina Fetal do DOG da HCFMUSP. **Métodos e objetivos:** O estudo foi desenvolvido de maneira descritiva, sendo selecionados 97 fetos portadores de fenda facial diagnosticada ao ultra-som morfológico no Setor de Medicina Fetal da Clínica Obstétrica do DOG da HCFMUSP, entre maio de 1995 e novembro de 2004, 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 ultra-sonográfico 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 músculo-esqueléticas, 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 ultra-sonografia, no período gestacional, e o tipo de fenda facial observado no pós-natal e 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 e fetos com outras malformações, independente de presença de aneuploidia, apresentaram péssimo prognóstico, com altíssima letalidade e tendência à prematuridade e baixo peso.

Descritores: 1.FETO 2.FACE/ultrasonografia 3.FENDA LABIAL 4.FISSURA PALATINA 5.ANORMALIDADES 6.EPIDEMIOLOGIA 7.ANEUPLOIDIA 8.MORTALIDADE

SUMMARY

Requeijo MJR. *Facial cleft diagnosed pre-natally: epidemiological, ultrasound and post-natal aspects* [Master Dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo", 2006. 117p.

Introduction: 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, were studied between May 1995 and November 2004, 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.

Key words: 1.FETUS. 2. FACE/ultrasound. 3.LIP CLEFT. 4 PALATINE CLEFT. 5. ABNORMALITIES. 6. EPIDEMIOLOGY. 7. ANEUPLOIDY. 8.MORTALITY.

1 – INTRODUÇÃO

A fenda facial sempre intrigou o homem, seja qual for sua cultura ou origem. Descrições sobre essa malformação têm registros muito remotos, sendo que os mais antigos datam do século I d.C. e o primeiro tratamento cirúrgico que se tem notícia vem do ano 390 d.C., na China. Outra descrição interessante foi a dos arqueólogos Smith e Dawson que, em 1924, encontraram, no Egito, uma múmia com fenda labial (Lofiego, 1992).

Em outro continente, Souza Freitas et al. (1994) descreveram que, na civilização Inca, era festejado o nascimento da criança que apresentasse fenda labial superior, que não era considerada defeito físico e sim um ornamento precioso e valioso que os portadores exibiam com orgulho, o que era chamado de “lábios de lebre”. Os Incas, porém, eram uma exceção, pois a maioria dos povos antigos consideravam tais malformações físicas “aleijões”. Em várias antigas civilizações, inclusive de índios brasileiros e, até hoje, em certas tribos africanas, malformados são vistos como um problema, pois como precisam da ajuda de outros para sobreviver, se tornam um peso à sociedade que necessita de pessoas saudáveis para a sua própria subsistência (Gerland, 1968). De acordo com estudos etnológicos extensos de tribos primitivas e comunidades de todos os continentes, as crianças malformadas eram eliminadas imediatamente após o nascimento, por meio de afogamento, estrangulamento, sufocação ou simplesmente eram enterradas vivas (Gerland, 1968).

Em meados do século XVI, iniciou-se o estabelecimento de um tratamento médico mais efetivo para as fendas faciais. Nestas épocas, destacou-se o médico francês Ambroise Paré (1510 a 1590) que teve um papel importante na cirurgia corretiva das fendas faciais (Figura 1). Pertence a ele a famosa expressão “Bec de lièvre”, entre nós conhecida como lábio leporino (Silva, 1987).

Figura 1. Ambroise Paré.

Dentre suas inúmeras realizações, esse cirurgião chegou a preparar obturações palatais para perfurações traumáticas de ordem sífilítica ou congênita. Ambroise Paré é tido como inventor e descreveu uma prótese para a abóbada palatina com o intuito de resolver as fendas palatinas. No entanto, segundo vários autores, entre os historiadores médicos europeus Leibowitz, Samoggia e Paiva Boléo, parece não restar dúvida de que essa invenção seria na verdade, de Amato Lusitano (1511-1568), médico e escritor português (Figura 3) e que Paré teria se limitado a usá-la em seus pacientes (Lofiego, 1992; Vidas Lusofonas, 2004).

Essa prótese para fenda palatina, ou Obturador, é descrita na Cura 14 da quinta centúria escrita por Amato Lusitano (Figura 2); centúrias são descrições e

apresentações de casos clínicos e esta centúria mostra as próteses como sendo “*um instrumento composto de huma lamina de ouro, que por meio de huma hasteasinha se engastava em huma esponja, a qual se adoptava ao buraco, aonde se conservava por dilatação, que a humidade lhe fazia adquirir. Por este modo remediou o defeito de deglutição, e pronuncia, que hum homem padecia pela existencia de hum tal buraco*” (Vidas Lusofonas, 2004).

Figura 2. Centúrias de Amato Lusitano

Figura 3. Amato Lusitano

A evolução do tratamento das fendas faciais teve incremento quando, em 1764, Le Monnier comunica um caso de sutura do véu palatino, sendo a primeira referência moderna de fechamento cirúrgico do palato.

JC Warren executou o primeiro fechamento velar na América do norte, em 1824, e no ano de 1779, o médico Bartolomeu Eustachio chama a atenção à disfagia e a disfonia nos portadores de fissuras palatinas, eventos esses que excluem seus portadores do convívio social, devido a carga de preconceito e escárnio a que são submetidos (Lofiego, 1992).

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 recém-nascido malformado representa uma negação de todas as perspectivas dos pais, um golpe arrasante que afeta a todos que participaram da sua chegada ao mundo (Chinelatto, 1994).

Segundo Chinelatto (1994) 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. Segundo esse mesmo autor, a aceitação do fato do filho ser portador de uma malformação pode levar um tempo variável, a gestante pode demorar três dias como pode levar trinta anos para se organizar. Descreve também esse autor, que a família tem um papel importantíssimo no processo de reorganização e quanto maior for sua participação, melhores serão os resultados.

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). Contudo, estes altos índices não têm sensibilizado os governos à pesquisa para melhor conhecimento de sua etiopatogenia. 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 ou seja, 1,42 / 1000 recém-nascidos vivos portadores de fenda facial (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 é portador 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 os casos letais com aneuploidia.

O diagnóstico da fenda facial sempre foi tratado como secundário à observação de outras malformações maiores, principalmente em fetos polimalformados, submetidos a exame morfológico detalhado, não sendo alvo de rastreamento de rotina na ultra-sonografia 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 polimalformações 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.

2 – REVISÃO DA LITERATURA

2.1. EMBRIOGÊNESE DA FACE FETAL E A FORMAÇÃO DA FENDA FACIAL

A formação da face inicia-se na quarta semana de gestação, localizada na extremidade cefálica do embrião, ao redor de uma depressão central que será a futura cavidade oral chamada stomodeum (Henrichsen, 1985). Ao redor do stomodeum, encontramos as proeminências embriológicas, que são:

- Superiormente: proeminência fronto-nasal.
- Lateralmente: proeminências pares maxilares, oriundas do primeiro arco branquial.
- Inferiormente: proeminências pares mandibulares, também oriundas do primeiro arco branquial.
- Os placódios nasais, localizados lateralmente à proeminência fronto-nasal, invaginam-se e formam as proeminências nasais mediais e laterais (Hinrichsen, 1985; Gursoy et al, 1999; Hunt et al., 1998; Moore et al., 2002; Pfeifer, 1991; Talita et al., 2000; Sperber, 1993).

A proeminência fronto-nasal tem origem na proliferação de células da crista neural derivadas do encéfalo anterior e formará o segmento central da face, compreendendo a fronte, crista supra-orbital, raiz do nariz e palato primário, cuja falha resultará na formação da fenda facial mediana. Lateralmente à proeminência fronto-nasal, as uniões das proeminências nasais mediais formarão a ponta nasal, a

columela, o filtro labial e o septo nasal e a união das proeminências nasais laterais formarão as asas do nariz.

As proeminências pares maxilares originarão a maxila, os arcos zigomáticos, o lábio superior lateral e o palato secundário; as proeminências pares mandibulares originarão o lábio inferior e a mandíbula. Na quinta e na sexta semana, as proeminências maxilares crescerão medialmente e se fundirão com as proeminências nasais médias para formar o lábio superior sendo que a falha dessa união resultará na típica fenda labial.

A palatogênese se inicia no final da quarta semana e só se completa na décima segunda semana, sendo seu período crítico de desenvolvimento compreendido entre a sexta e o início da nona semana. O palato primário começa a desenvolver-se no início da sexta semana, a partir do segmento intermaxilar da maxila, formado pela fusão das proeminências nasais médias, representando apenas uma pequena parte do palato duro do adulto, a parte anterior até o forame incisivo. O palato secundário, após o forame incisivo, é formador do restante do palato duro e de todo o palato mole, começa a se desenvolver, na sexta semana, a partir das duas projeções mesenquimais das proeminências maxilares, que se projetam para dentro da cavidade oral ínfero-medialmente de ambos os lados da língua. Durante a sétima semana, os processos laterais do palato se alongam e assumem uma orientação horizontal, fundindo-se no plano médio. A falha na fusão desses processos resulta na típica fenda palatina em seus variados graus (Gursoy et al., 1999; Hinrichsen, 1985; Hunt et al., 1998; Moore et al., 2002; Niermeyer et al., 1990; Pfeifer, 1991; Sharma, 1998, Talita et al., 2000).

A evolução da formação da face pode ser observada na figura 4.

Figura 4. Desenvolvimento da face entre a quarta e a décima semana. (Modificado de Moore, 2002).

2.2. EPIDEMIOLOGIA E INCIDÊNCIA DA FENDA FACIAL

A fenda facial constitui uma das malformações com incidência relativamente elevada na espécie humana. Mundialmente, a média estaria próxima de 1 / 500 a 550 nascimentos (Modolin, 1996). Porém, a fenda facial tem uma incidência distinta se levada em consideração a raça. Estima-se que na população branca haja uma frequência que pode variar de 0,7 a 1,3 / 1000 nascidos vivos. Nos índios americanos, observa-se a maior incidência, 3,6 / 1000 nascidos vivos e nos negros, a menor incidência com 0,3 / 1000 nascidos vivos (Barbosa, 1996).

Em populações específicas, são constatadas incidências distintas nos nascidos vivos, como por exemplo: Islândia: 2,51 / 1000 (Vanderas, 1987); noruegueses: 2,08 / 1000 (Owens, 1985); Japoneses: 2,1 / 1000, sendo que, em Osaka, chega a 1,9 / 1000 (Vanderas, 1987); Reino unido: 1,3 a 1,9 / 1000 (Asher e Shaw, 1990); Chineses: 1,0 a 1,82 / 1000 (Wei-Liu, 1991); Canadenses: 1,4 / 1000 (Vanderas, 1987) e EUA: 1,3 / 1000 (Owens, 1985).

A incidência tende a ser mais alta na população fetal, visto que os estudos pós-natais podem excluir aquela população com anormalidades cromossômicas e anatômicas letais, que obtuarão durante a gestação, no período pós-parto imediato ou nos casos de interrupção da gestação. No Brasil, como já referido, estima-se uma proporção de 1 / 700 recém-nascidos vivos, ou seja, próximo de 1,42 / 1000 (Menegotto e Salzano, 1991). Loffredo et al. (2001), porém, estimam que, de 1975 a 1994, no Brasil, a incidência foi bem mais baixa, próxima de 0,19 / 1000 nascidos vivos.

Segundo Capellozza Filho et al. (1987), Frobélius foi o preconizador das investigações epidemiológicas das anomalias labiais e/ou palatais em todo o mundo, tendo analisado no período de 1833 a 1865, os nascimentos de crianças na Rússia e encontrado incidência de 0,07%. Quanto à frequência da fenda lábio e/ou palatina, muitos autores são concordantes ao destacar uma maior prevalência do sexo masculino, com valores médios em torno de 60% em relação ao sexo feminino, com valores médios em torno de 40%. A fenda lábio-palatina é descrita como de aparecimento mais freqüente, com médias entre 26,5% e 71,8%. A fenda labial isolada apresenta valores entre 18,7% e 55% e a fenda palatina, menos freqüente, entre 10% a 46,8% (Tabela 1).

Tabela 1 - Incidência das fendas faciais em relação ao tipo e o sexo fetal

Autor	FL	FLP	FP	Masculino	Feminino
Davis, 1924	20,8	67,7	12,5	70,8	29,2
Greene et al., 1968	27,2	44,3	28,5	60,0	40,0
Nagem Filho, 1968	55,0	35,0	10,0	-	-
GarciaGodoy, 1980	36,4	31,4	32,2	46,5	53,5
Gombus, 1980	18,7	26,5	46,8	56,3	43,7
Bonaiti et al., 1982	26,0	74,0	-	59,2	40,8
Weiss et al., 1987	28,2	71,8	-	-	-
Capellozza Filho et al., 1987	-	-	-	60,0	40,0
Jensen et al., 1988	33,5	39,0	27,5	60,6	39,4
Taher et al., 1992	26,6	56,9	16,5	-	-

2.3. CLASSIFICAÇÃO ULTRA-SONOGRÁFICA DA FENDA FACIAL

Em relação ao diagnóstico da fenda facial, era preciso padronizar os achados ultra-sonográficos. Uma tentativa de classificação foi realizada por Nyberg et al. (1995) que agruparam as fendas faciais de acordo com a avaliação ultra-sonográfica e assim as resumiram em cinco categorias: fenda labial (tipo I); fenda lábio-palatina unilateral (tipo II); fenda lábio-palatina bilateral (tipo III); fenda mediana (tipo IV); fendas faciais associadas à banda amniótica ou alterações de corpo e membros complexas (tipo V). Nota-se que as fendas palatinas isoladas não foram contempladas nesta classificação. Com claro objetivo de simplificação, classificamos neste estudo a fenda facial de modo descritivo em relação a sua localização e lateralidade.

2.4. O DIAGNÓSTICO ULTRA-SONOGRÁFICO PRÉ-NATAL DA FENDA FACIAL

O ultra-som obstétrico é um exame não invasivo, atualmente utilizado para confirmar a viabilidade fetal, determinar a idade gestacional, número de fetos, avaliação do crescimento fetal, inserção placentária, examinar a anatomia fetal e detectar malformações, sendo grande aceitação pelas gestantes e obstetras (Chitty et al., 1991; Grandjan et al., 1999; Stark et al., 1984; Climenti et al., 2000).

Com o desenvolvimento tecnológico dos aparelhos, a ultra-sonografia se tornou uma das mais importantes ferramentas médicas da segunda metade do último século e deste início de século XXI, possibilitando a avaliação fetal e revolucionando o cuidado pré-natal e neonatal. As potenciais vantagens trazidas pelo método incluem o planejamento psicológico materno e de toda a família, ansiosa em saber se o conceito é perfeito (Christ and Meininger, 1981; Pilu et al., 1986; Sagi et al., 1992; Matthews et al., 1998). No caso da fenda facial, a ultrassonografia trouxe, além da possibilidade do diagnóstico precoce, a possibilidade do planejamento neonatal e a oportunidade de investigação de outras anormalidades estruturais e cromossômicas uma vez que a literatura indica que fetos com fenda facial possuem uma maior incidência de outras malformações. Dessa forma, os pais poderão ter a oportunidade de refletir sobre as complicações pertinentes a malformação, suas repercussões na vida do recém-nascido e da própria família, incluindo a possibilidade da interrupção da gestação nos países em que isso for permitido por lei (Saltzman et al., 1986; Benacerraf e Mulliken 1993; Stoll et al., 2000; Bronshtein et al., 1994; Boyd et al., 1998; Sohan et al., 2001).

O diagnóstico ultra-sonográfico de fenda facial tem história recente, sendo a primeira descrição realizada no ano de 1981 por Christ e Meininger (Christ and Meininger, 1981).

Vários estudos têm investigado a sensibilidade da ultra-sonografia na detecção da fenda facial, durante a rotina pré-natal, demonstrando uma especificidade alta, porém com sensibilidade bem baixa, próxima de 20% nos exames de rotina obstétrica. Alguns estudos demonstram especificidade alta (100%), contudo não incluem o diagnóstico da fenda palatina isolada (Bronshtein et al., 1994; Blumenfeld et al., 1999; Shaikh et al., 2001). Também a comparação entre esses estudos é complexa devido às diferenças metodológicas observadas entre eles. Alguns autores realizam estudos multinacionais, porém com diferenças de protocolos entre as unidades (Levi et al., 1991; Grandjean et al., 1999; Stoll et al., 2000). Outros estudos foram realizados em centro de pesquisa único (Chitty et al., 1991; Hafner et al., 1997; Boyd et al., 1998; Sohan et al., 2001). Alguns estudos são prospectivos (Levi et al., 1991; Hafner et al., 1997; Grandjean et al., 1999; Stoll et al., 2000) e outros, retrospectivos (Chitty et al., 1991; Boyd et al., 1998). Em alguns estudos foram excluídos todos os casos de fenda palatina, por ter sido considerada não detectável à ultra-sonografia, de modo adequado (Shaikh et al., 2001; Wayne et al., 2002). Outros estudos demonstram a detecção de todos os tipos de fendas faciais, incluindo as fendas palatinas isoladas (Grandjean et al., 1999; Clementi et al., 2000).

A fenda labial e a fenda lábio-palatina são as mais comuns anomalias faciais congênicas (Melnick, 1990), podendo se manifestar como fenda labial unilateral isolada em 29,0% (Figura 7 e 8), fenda labial-palatina unilateral em 40,0% (Figura 12), fenda labial bilateral isolada em 5,0% (Figura 9 e 10) ou fenda lábio-palatina

bilateral em 27,0% (Figura 6 e 11), de acordo com Walker et al., em estudo de 2001. Quando envolve, tanto o lábio como o palato, a fenda pode ser unicamente anterior (parando na região do forame incisivo) ou pode estender-se por uma distância variável ao longo da linha de fusão do palato secundário, incluindo todo o trajeto posterior até a úvula. Estudos demonstram que a fenda labial, com ou sem fenda palatina, é de etiologia diferente da fenda palatina isolada (Chervenack et al., 1984).

A fenda labial se demonstra mais freqüente no sexo masculino, em 60 a 80 % dos casos, e a fenda palatina isolada é mais comum no sexo feminino, fato determinado pela fusão mais tardia do palato nos embriões do sexo feminino, que acontece na oitava semana. Nos embriões de sexo masculino, essa fusão ocorre próximo da sexta semana, resultando assim num maior período de vulnerabilidade a agentes teratogênicos e defeitos fusicionais nos fetos do sexo feminino (François et al., 1973). Na fenda lábio-palatina bilateral, observa-se o deslocamento anterior da parte intermaxilar do lábio superior (Figura 5) na avaliação de perfil fetal (Benacerraf, 1993).

Figura 5. Fenda lábio-palatina bilateral

Figura 6. Fenda lábio-palatina bilateral

Figura 7. Fenda labial unilateral isolada

Figura 8. Fenda labial unilateral isolada

Figura 9. Fenda labial bilateral

Figura 10. Fenda labial bilateral

Figura 11. Fenda palatina em caso de fenda lábio-palatina bilateral

Figura 12. Fenda lábio-palatina unilateral

A fenda palatina isolada (Figura 13, 14 e 15) é uma malformação de diagnóstico ultra-sonográfico difícil, devido à sombra da saliência alveolar sobrejacente e à falta de contraste intrínseco que existe quando a língua se eleva até o defeito e desloca o líquido amniótico. O estudo com Doppler pode sugerir a presença de fenda palatina (Figura 16) pela documentação simultânea de um fluxo tanto no nariz como na boca, o chamado *gasping fetal* (Aubry et al. 1992).

Em relação à dificuldade técnica da avaliação de lábios e palato, a avaliação do lábio superior e de palato pode ser obtida em planos coronais e axiais, em 95% dos fetos de 16 a 24 semanas, em menos de três minutos (Babcock et al., 1996).

Figura 13. Fenda palatina, úvula fendida

Figura 14. Fenda palatina posterior

Figura 15. Fenda palatina anterior e posterior

Figura 16. Gasping fetal

2.5 ASSOCIAÇÃO COM ANEUPLOIDIAS E OUTRAS SÍNDROMES

Os riscos de outra anormalidade anatômica e do cariótipo devem ser lembrados ao ser detectada uma fenda labial e/ou palatina. Em um estudo realizado com 152 fetos e neonatos com fenda labial e/ou palatina por Walker et al. (2000), estes não encontraram anormalidades cromossômicas associadas à fenda labial unilateral isolada, mas 5 % dos fetos com fenda lábio-palatina unilateral e 15 % dos fetos com fenda lábio-palatina bilateral tinham anomalia no cariótipo. Referem também a dificuldade, em um exame ultra-sonográfico, da exclusão, com total certeza, de não haver comprometimento palatino nos casos de fenda labial assim diagnosticada, o que mudaria o diagnóstico e o risco para alteração cromossômica não diagnosticada intra-útero. Lembramos que Sohan et al. (2001) encontraram um caso de fenda labial isolada em feto portador de síndrome de Down e Nyberg et al. (1995) um caso de trissomia do cromossomo 22 associado à fenda labial isolada.

Por outro lado, em fetos cromossomicamente normais, o risco de outras anomalias anatômicas associadas parece crescer com o aumento da gravidade da fenda facial.

Sugere-se que aproximadamente 5 % dos fetos com fenda labial irão apresentar outras anormalidades anatômicas, número este que aumenta para 11% na fenda lábio-palatina unilateral e 20 % se a fenda for lábio-palatina bilateral (Sohan et al., 2001).

Outras anomalias morfológicas associadas comumente à fenda facial são as anomalias músculo-esqueléticas como o pé torto e a polidactilia, anomalias de vértebras, incluindo cifose e vértebras malformadas; anomalias de trato

gastrointestinal, incluindo atresia de esôfago, duodeno ou ânus e estenose de piloro, além de anomalias de sistema geniturinário, incluindo hipospádia e anomalias renais (Sohan et al., 2001).

Fischer et al. (1999) relatam estudo que procura demonstrar a utilidade do cariótipo fetal no diagnóstico da fenda facial, no período compreendido entre 1989 e 1996. Todos os fetos com fenda facial isolada eram cromossomicamente normais e observam quatro casos de fenda mediana, sendo três associadas à holoprosencefalia. Referem também que 43% dos casos apresentavam alguma anomalia associada, sendo a maioria com líquido amniótico anormal. A conclusão desse trabalho foi que no caso do diagnóstico de fenda facial, deve ser realizado ultra-som morfológico criterioso, procurando detectar outras malformações, principalmente quando houver alteração do índice de líquido amniótico e que não é necessário efetuar cariotipagem quando a fenda facial é isolada.

2.6. CAPACIDADE DE DETECÇÃO DAS FENDAS FACIAIS POR ULTRA-SONOGRAFIA

A literatura é rica em estudos sobre a fenda facial e a capacidade de sua detecção por ultra-sonografia no período gestacional.

Perrotin et al. (2001) concluíram em seu estudo, que a detecção da fenda facial isolada não aumenta o risco de defeito cromossômico e só indicariam amniocentese se detectados defeitos morfológicos adicionais.

Em um estudo demonstrado por Sohan et al. (2001), foram observados 39 casos de fenda facial isolada pós-natal, dos quais 28 tinham ultra-som obstétrico realizado naquela gestação. A detecção ocorreu em 14 casos, demonstrando a baixa sensibilidade no ultra-som obstétrico (sensibilidade de 50 %). O fato interessante desse estudo é a observação de um caso de fenda labial isolada em feto portador de síndrome de Down e a presença de três casos de síndrome de Pierre Robin em fetos com fenda palatina isolada.

Clementi et al., em 2000, demonstram que, entre 1996 a 1998, ocorreram 709,027 partos, dos quais 7,748 estavam associados com malformações ao nascimento. Destes, 751 eram casos de fenda facial, sendo 553 casos de fenda labial ou lábio-palatina e 198 de fenda palatina. O diagnóstico por ultra-sonografia ocorreu em 65 dos 366 casos de fenda labial e/ou lábio-palatina isolada (17,7 %), 32 dos 62 casos quando a fenda fazia parte de alguma alteração cromossômica (51,6 %), 30 dos 89 casos associados com malformações múltiplas (33,7 %), 21 dos 36 casos (58,3 %) associados a alguma síndrome e 13 dos 198 casos de fenda palatina isolada (6,5 %). Observaram que 100 gestações foram interrompidas (13 %), 97 das quais estavam

associadas a outras malformações. Três casos de interrupção não tiveram referência de indicação.

Estudo realizado por Lopoo et al. (1999) demonstra 40 fetos com diagnóstico ultra-sonográfico de fenda labial, dos quais 30 apresentaram uma malformação associada e 23, múltiplas malformações. Mostra que dos 12 fetos que sobreviveram, seis apresentaram fenda facial isolada. Foram observados, nessa pequena amostra, dois casos de falso diagnóstico positivo de fenda facial, demonstrando a dificuldade do correto diagnóstico.

Um estudo de Babcook et al. (1996) demonstra que uma avaliação adequada de face fetal não acarretaria aumento significativo de tempo na realização do exame e traria muitos benefícios ao seguimento da gestação. Uma avaliação da face nos planos coronal e axial leva, em média, 2,8 minutos para um adequado exame.

Um estudo realizado por Bronshtein et al. (1994) observa que o uso da avaliação transvaginal da face fetal, em fases precoces da gestação, aumenta o índice de diagnóstico, sendo uma forte metodologia auxiliar para o diagnóstico de fenda facial.

Turner et al. (1993) observaram que a avaliação ultra-sonográfica de face fetal deve ser feita de rotina, especialmente em casos de suspeita de displasia esquelética e alteração cromossômica, onde se observa grande índice de associação. Krause et al. (1993) também demonstram quatro casos de displasia esquelética associada à fenda facial.

3 – PROPOSIÇÃO

O presente trabalho objetivou estudar os fetos portadores de fenda facial, diagnosticados por ultra-sonografia, divididos em três grupos: grupo I - fetos com fenda facial isolada e cariótipo normal; grupo II - fetos com fenda facial e malformações associadas com cariótipo normal e grupo III – fetos com fenda facial cursando com aneuploidia, quanto a:

- 1- aspectos ultra-sonográficos pré-natais;
- 2- resultados neonatais imediatos;
- 3- capacidade da ultra-sonografia em realizar o correto diagnóstico da fenda facial;
- 4- comparação dos resultados nos grupos acima descritos, quanto ao prognóstico.

4 – CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foi realizado estudo descritivo com fetos portadores de fenda facial diagnosticada por ultra-sonografia 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.

4.1. SELEÇÃO E SEGUIMENTO

4.1.1. Critérios de inclusão

1. Feto vivo à primeira ultra-sonografia no serviço.
2. Diagnóstico de fenda facial fetal.
3. Ter sido submetido à ecocardiografia fetal.
4. Ter tido análise de cariótipo realizado com resultado.
5. Ter sido avaliado no período pós-natal ou pós-expulsão.

4.1.2. 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. Posteriormente, utilizou-se também do contato pessoal ou telefônico, quando necessário, a fim de se obter uma ficha completa dos dados (Anexo A), descrita a seguir:

4.1.2.1. Dados gerais

1. Data, registro geral no HCFMUSP, número do caso, endereço, telefone de contato;
2. Nome completo;
3. Idade materna em anos completos;
4. Antecedentes pessoais e familiares de fenda facial (presente ou ausente e, se presente, qual o parentesco);

4.1.2.2. Dados específicos correlacionados com a fenda facial

1. Idade gestacional no diagnóstico em semanas (para a definição da idade gestacional, utilizou-se a data da última menstruação e/ou ultra-sonografia de primeiro trimestre ou duas ultra-sonografias seqüenciais);
2. Tipo de fenda facial (labial, lábio-palatina ou palatina);
3. Localização da fenda facial (esquerda, direita, bilateral ou mediana);
4. Presença de outras malformações estruturais associadas à fenda facial, inclusive as detectadas por meio de ecocardiografia fetal;
5. Resultado do cariótipo fetal;
6. Sexo fetal (masculino ou feminino);
7. Idade gestacional no nascimento ou expulsão em semanas;
8. Peso ao nascimento em gramas;
9. Concordância dos resultados pré e pós-natais sobre a fenda facial;
10. Mortalidade fetal associada à presença de fenda facial.

4.2. DIAGNÓSTICO DA FENDA FACIAL

4.2.1. Aparelhos Utilizados

Os exames foram realizados nos aparelhos disponíveis 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 (exceto Toshiba SSA 77), quais sejam:

- Toshiba SSA 77 (Japão)
- Toshiba Ecco Cee 320 (Japão)
- HDI 4000, ATL (E.U.A.)
- Voluson, GE (E.U.A.)

4.2.2. Técnica do Exame

O diagnóstico da fenda labial foi feito demonstrando-se a alteração da integridade facial, realizada por corte coronal tangencial anterior da face fetal, evidenciando o lábio superior, lábio inferior e nariz (Fig. 17). Diante do diagnóstico de fenda labial, a integridade do palato era avaliada mediante corte transversal da face e crânio fetal, avaliando a arcada alveolar superior (Fig. 18). O estudo da integridade do palato podia ser complementado por meio de cortes sagitais da face,

avaliando a presença ou não de fluxo transpalatino com o auxílio do sistema Doppler colorido (Fig. 19), durante o *gasping* fetal (Aubry et al., 1992).

Figura 17. Avaliação de lábios

Figura 18. Avaliação de palato

Figura 19. Gasping fetal

Em seguida, uma análise estrutural completa com cortes dirigidos ao restante da anatomia fetal era realizada com o intuito de diagnosticar malformações associadas.

Ainda, a ecocardiografia fetal com Doppler colorido foi realizada 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.

4.3. O CARIÓTIPO FETAL

Todos os fetos com diagnóstico de fenda facial tiveram a análise do mapa cromossômico fetal realizado em células obtidas por meio de amniocentese ou cordocentese ou ainda por meio de sangue periférico do recém-nascido, segundo técnica habitual com bandeamento G.

Os exames foram realizados no Departamento de Análise Genética do HCFMUSP ou na Clínica e Laboratório de Genética, situado em São Paulo, pela Dra. Leila Montenegro Silveira Farah.

4.4. 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.

4.5. 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.

Para a análise dos resultados, foram correlacionados os três grupos nos seguintes tópicos:

1. Possíveis discrepâncias entre o diagnóstico ultra-sonográfico e o achado pós-natal, quanto ao tipo de fenda facial (descritivo, porcentagem e análise estatística entre os grupos pelo teste exato de Fisher);
2. Idade materna em anos (média, desvio padrão, limite mínimo e máximo, com análise estatística de variância a um fator entre os grupos);
3. Idade gestacional no diagnóstico em semanas (média, desvio padrão, limite mínimo e máximo com análise estatística de variância a um fator entre os grupos);
4. Antecedentes pessoais ou familiares de fenda facial (porcentagem e análise estatística entre os grupos, pelo teste exato de Fisher);

5. Tipo de fenda facial: labial, lábio-palatina ou palatina (porcentagem e análise estatística, entre os grupos, pelo teste exato de Fisher);
6. Lateralidade da fenda facial: esquerda, direita, mediana ou bilateral (porcentagem);
7. Distribuição do sexo fetal nos casos de fenda facial: masculino ou feminino (porcentagem, com análise estatística, pelo método de Chi-square entre os grupos);
8. Distribuição do sexo fetal em relação ao tipo de fenda facial (porcentagem);
9. Fenda facial e malformações associadas (descritivo e em porcentagem);
10. Associação entre fenda facial e aneuploidia (tipo e porcentagem);
11. Idade gestacional no parto em semanas (média, desvio padrão, limite mínimo e máximo, com análise estatística de variância a um fator entre os grupos);
12. Peso do conceito em gramas (média, desvio padrão, limite mínimo e máximo com análise estatística de variância a um fator entre os grupos);
13. Mortalidade fetal associada à presença de fenda facial (porcentagem e análise estatística pelo método de Chi-square entre os grupos);

4.6. EQUIPE DE PESQUISADORES

O pesquisador, Dr. Márcio José Rosa Requeijo, deu andamento, revisou e completou as informações, selecionando os casos e contatando todas as pacientes para conhecimento do resultado pós-natal, quando necessário. Este estudo está de acordo com as normas de ética médica prescritas pela CONEP (resolução 196/96) e foi aprovado pelo Comitê de Ética do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, assim como no CAPPesq do HCFMUSP. Os realizadores dos exames foram os médicos do Setor de Medicina Fetal do DOG do HCFMUSP.

5 – RESULTADOS

Dentre 135 fetos com fenda facial, diagnosticados durante o período compreendido entre maio de 1995 (primeiro caso selecionado) e novembro de 2004 (último caso selecionado) no Setor de Medicina Fetal da Clínica Obstétrica do DOG da HCFMUSP, um total de 97 fetos preencheu corretamente os critérios de inclusão e foi distribuído em três grupos:

Grupo I - Fetos com fenda facial isolada e cariótipo normal, 26 casos (Anexo B).

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

Grupo III - Fetos com fenda facial cursando com aneuploidia, 27 casos (Anexo D).

5.1. RESULTADOS ESPECÍFICOS

5.1.1. Possíveis discrepâncias entre o diagnóstico ultra-sonográfico e os achados pós-natais em relação à fenda facial

Após o nascimento, 11,3 % (11 casos) dos recém-nascidos tiveram seu diagnóstico ultra-sonográfico de fenda facial alterado. Em dez fetos diagnosticados como portadores de fenda labial à ultra-sonografia, observou-se também a presença de comprometimento palatino ao nascimento, fato anteriormente não diagnosticado pelo exame. Um feto classificado como portador de fenda lábio-palatina, no exame ultrasonográfico 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 ultra-sonográfico do tipo de fenda facial nos recém-natos foi de 88,7 %.

5.1.2. Idade materna no diagnóstico ultra-sonográfico 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, sendo cada grupo descrito separadamente na tabela 2.

Por meio da análise de variância a um fator, observa-se que os grupos não diferem em relação à idade materna ($p=0,3701$).

Tabela 2 - Idade materna no diagnóstico ultra-sonográfico da fenda facial nos grupos I, II e III

GRUPO	n	MÉDIA	DP	MÍNIMO	MÁXIMO
Grupo I	26	28,7	6,6	16,0	41,0
Grupo II	44	26,6	7,8	13,0	46,0
Grupo III	27	29,0	8,8	16,0	44,0
Total	97	27,8	7,8	13,0	46,0

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

Nota: Gestantes avaliadas durante o período compreendido entre maio de 1995 e novembro de 2004.

Faixa etária: 13 a 46 anos.

Sexo: Feminino.

5.1.3. Idade gestacional no diagnóstico ultra-sonográfico 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, sendo cada grupo descrito separadamente na tabela 3. Por meio da análise de variância a um fator observa-se que os grupos não diferem em relação a essa variável ($p=0,595$).

Tabela 3 - Idade gestacional no diagnóstico ultra-sonográfico da fenda facial nos grupos I, II e III

GRUPO	n	MÉDIA	DP	MÍNIMO	MÁXIMO
Grupo I	26	27,7	6,1	15	36
Grupo II	44	27,8	5,7	15	39
Grupo III	27	26,4	6,2	12	33
GERAL	97	27,4	5,9	12	39

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

Nota: Gestantes avaliadas durante o período compreendido entre maio de 1995 e novembro de 2004.

Faixa etária: 13 a 46 anos.

Sexo: Feminino.

5.1.4. Antecedentes pessoais ou familiares de fenda facial

Foi observado um caso (1,0 %) de história familiar da presença de fenda facial, referido na casuística do grupo II, cuja gestante relatou dois filhos anteriores portadores de fenda facial: o primeiro portador fenda lábio-palatina isolada e o segundo, de fenda labial isolada.

Nos demais grupos, não se observaram antecedentes pessoais ou familiares de fenda facial.

5.1.5. Distribuição das fendas faciais em relação ao tipo

Em relação à distribuição das fendas faciais quanto ao tipo, a fenda lábio-palatina 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 (Tabela 4). 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, prevalência da fenda lábio-palatina, seguida da fenda labial e da fenda palatina isolada.

Tabela 4 – Distribuição das fendas faciais quanto ao tipo nos grupos I, II e III

GRUPO	LABIAL	LÁBIO -PALATINA	PALATINA
Grupo I	13 (50,0 %)	13 (50,0%)	0
Grupo II	13 (29,5%)	29 (66,0 %)	2 (4,5 %)
Grupo III	9 (33,3%)	18 (66,7%)	0
TOTAL	35 (36,0%)	60 (61,9%)	2 (2,1%)

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

Nota: Gestantes avaliadas durante o período compreendido entre maio de 1995 e novembro de 2004.

Faixa etária: 13 a 46 anos.

Sexo: Feminino.

5.1.6. Distribuição das fendas faciais quanto à sua localização

Em relação aos três grupos e à localização da fenda facial, no grupo I (fetos com fenda facial isolada) há prevalência da fenda labial esquerda com nove fetos (34,6 %), seguido da fenda lábio-palatina bilateral, com seis fetos (23,0 %) e da fenda labial direita, com cinco fetos (19,2 %), conforme apresentado no anexo I.

No grupo II (fetos com fenda facial associada a outras malformações e cariótipo normal), observa-se prevalência da fenda lábio-palatina mediana, com 12 fetos (27,2 %), seguida da fenda labial mediana e da fenda lábio-palatina bilateral, ambas com oito fetos (18,1%), conforme apresentado no anexo J.

No grupo III (fetos com fenda facial associada à aneuploidia), observa-se prevalência da fenda lábio-palatina mediana, com seis fetos (22,2 %), seguida de fenda lábio-palatina direita (14,8 %), fenda lábio-palatina esquerda (14,8 %) e fenda lábio-palatina bilateral (14,8 %), todas apresentando quatro fetos comprometidos, conforme apresentado no anexo L.

5.1.7. Sexo fetal e a fenda facial

Foi observada neste estudo, em relação ao sexo fetal e a fenda facial, a seguinte distribuição:

- 52,6 % fetos do sexo masculino e 47,4 % fetos do sexo feminino.

A distribuição dos casos, em cada grupo, pode ser observada na tabela 5.

Não houve diferença estatística significativa entre os grupos, em relação ao sexo fetal pelo teste de Chi-square ($p=0,068$).

Tabela 5 - Distribuição da fenda facial em relação ao sexo fetal nos grupos I, II e III

GRUPO	n	FEMININO	MASCULINO
Grupo I:	26 (26,8 %)	8 (8,2 %)	18 (18,6 %)
Grupo II	44 (45,4 %)	25 (25,8%)	19 (19,6 %)
Grupo III	27 (27,8%)	13 (13,4%)	14 (14,4 %)
TOTAL	97 (100 %)	46 (47,4%)	51 (52,6%)

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

Nota: Gestantes avaliadas durante o período compreendido entre maio de 1995 e novembro de 2004.

Faixa etária: 13 a 46 anos.

Sexo: Feminino.

5.1.8. Sexo fetal e tipo de fenda facial

Foi observado predomínio do sexo masculino na fenda labial e na fenda lábio-palatina e predomínio do sexo feminino nas fendas palatinas isoladas.

A distribuição nos três grupos e o total por tipo de fenda facial podem ser observados na tabela 6.

Tabela 6 – Distribuição do sexo fetal em relação ao tipo de fenda facial

TIPO DE FENDA	n	MASCULINO	FEMININO
Lábio-palatina	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.

Nota: Gestantes avaliadas durante o período compreendido entre maio de 1995 e novembro de 2004.

Faixa etária: 13 a 46 anos.

Sexo: Feminino.

5.1.9. Malformações associadas à fenda facial

As malformações músculo-esqueléticas foram associadas à fenda facial com maior incidência, 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 a malformação fetal mais freqüente 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 % (Anexo G).

No grupo III, a malformação cardíaca mais comum foi também a CIV (comunicação interventricular) presente em 40,7 %, seguido de dupla via de saída do ventrículo direito, presente em 33,3 % (Anexo H). 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). Esses dados podem ser avaliados nos anexos E e F.

Em relação a outras malformações associadas à fenda facial, no grupo II, destacam-se a ventriculomegalia, a acrania, a artéria umbilical única e a onfalocele e os dados em detalhe podem ser observados no anexo E. No grupo III, destacam-se

outras malformações como a ventriculomegalia e os rins ecogênicos. Esses dados podem ser observados no anexo F.

5.1.10. 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) nos casos deste estudo, representando 66,6 %, seguido da Síndrome de Edwards (Trissomia 18), com 29,2 % e da Síndrome de Klinefelter (47 xxy), com 3,6 % dos fetos com cariótipo alterado (Tabela 7).

Tabela 7 - Associação entre fenda facial e aneuploidia

GRUPO	n	TRISSOMIA 13	TRISSOMIA 18	47XXY	TOTAL
Grupo III	27	18	8	1	27
TOTAL	27	18 (66,6 %)	8 (29,2 %)	1 (3,6 %)	27 (27,8 %)

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

Nota: Fetos de gestantes avaliadas durante o período compreendido entre maio de 1995 e novembro de 2004.

Faixa etária das gestantes: 13 a 46 anos.

5.1.11. 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. A distribuição em cada grupo está descrita na tabela 8. Por meio da análise de variância a um fator, constatou-se que os grupos diferem em relação à idade gestacional no parto ($p < 0,001$). Pelo teste de Bonferroni observou-se que 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 32,6 semanas e 29,8 semanas, respectivamente.

Tabela 8 - Idade gestacional no parto em fetos com fenda facial nos grupos I, II e III

TIPO	n	MÉDIA	DP	MÍNIMO	MÁXIMO
Grupo I	26	38,8	1,17	35	41
Grupo II	44	32,6	6,15	19	40
Grupo III	27	29,8	6,50	16	41
TOTAL	97	33,5	6,30	16	41

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

Nota: Recém-natos de gestantes avaliadas durante o período compreendido entre maio de 1995 e novembro de 2004.

Faixa etária das gestantes: 13 a 46 anos.

5.1.12. Peso ao nascimento em fetos com fenda facial

O peso do conceito, em geral, variou de 263 g a 4,500 g, com média de 2,105g e desvio padrão de 1,086g. A distribuição em cada grupo está descrita na tabela 9. 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 ($p < 0,05$), seguido do grupo II e III. O grupo I apresenta peso de nascimento médio de 3,027 kg, compatível com peso de termo. Os grupos II e III apresentam peso médio ao nascimento de 1,982g e 1,388g, respectivamente, compatível com baixo peso.

Tabela 9 - Peso fetal ao nascimento em fetos com fenda facial nos grupos I, II e III

GRUPO	n	MÉDIA	DP	MÍNIMO	MÁXIMO
Grupo I	26	3,027	359	1,910	3,650
Grupo II	44	1,982	1,137	304	4,500
Grupo III	27	1,388	828	263	3,400
TOTAL	97	2,105	1,088	263	4,500

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

Nota: Recém-natos de gestantes avaliadas durante o período compreendido entre maio de 1995 e novembro de 2004.

Faixa etária das gestantes: 13 a 46 anos.

5.1.13. Mortalidade fetal associada à fenda facial

Em nossa casuística, a mortalidade por fenda facial foi de 71,1 %.

No grupo I, não houve caso de mortalidade associada à fenda facial.

No grupo II, houve 95,4 % de mortalidade associada à fenda facial.

No grupo III, houve 100 % de mortalidade associada à fenda facial.

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 ($p= 0,001$). No grupo I, não há porcentagem de mortalidade e, nos outros dois grupos, verifica-se alta porcentagem de mortalidade.

Tabela 10 – Distribuição da mortalidade fetal nos grupos I, II e III

GRUPO	n	ÓBITO	VIVO
Grupo I	26	0	26 (26,8 %)
Grupo II	44	42 (43,3 %)	2 (2,1 %)
Grupo III	27	27 (27,8 %)	0
TOTAL	97	69 (71,1 %)	28 (28,9 %)

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

Nota: Recém-natos de gestantes avaliadas durante o período compreendido entre maio de 1995 e novembro de 2004.

Faixa etária das gestantes: 13 a 46 anos.

6 – DISCUSSÃO

6.1. POSSÍVEIS DISCREPÂNCIAS ENTRE O DIAGNÓSTICO ULTRASONOGRÁFICO E OS ACHADOS PÓS-NATAIS EM RELAÇÃO À FENDA FACIAL

Na literatura, a sensibilidade do ultra-som 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, contudo não incluem o diagnóstico da fenda palatina (Bronshtein et al., 1994; Blumenfeld et al., 1999; Shaikh et al., 2001). Alguns autores chegam a referir que a fenda palatina não pode ser detectada por ultra-sonografia de modo adequado (Shaikh et al., 2001; Wayne et al., 2002). No entanto, seja a fenda palatina isolada ou não, apesar da conhecida dificuldade técnica, a avaliação pode ser conseguida desde que o profissional esteja condicionado e estimulado à sua pesquisa sob forma de protocolo de rotina em seu exame ultra-sonográfico.

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 ultra-sonográfico e o pós-natal. Observou-se também, neste estudo, que a avaliação ultra-sonográfica do palato fetal é de difícil execução prática e que, freqüentemente, traz dúvidas ao profissional que o realiza. Porém, com a melhoria da qualidade de imagem e resolução dos aparelhos e a avaliação sistemática de palato nos exames de rotina, principalmente, nos casos de comprometimento labial, seja possível diminuir a margem de diagnósticos incompletos e de erros diagnósticos da fenda facial por via ultra-sonográfica bidimensional.

6.2. IDADE MATERNA E A FENDA FACIAL

A idade materna no diagnóstico da fenda facial apresentou valores muito variáveis na literatura. Neste estudo, a média foi de 27,8 anos, coincidindo com o valor encontrado por Fischer et al. (1999), Bonaiti et al. (1982) e Jensen et al. (1988), todos com idade materna média de 27 anos. Estudos realizados por Menegotto e Salzano (1991) e Graziozi et al. (2000) demonstram idade materna média de 25 anos; Perrotin et al. (2001), de 28 anos e Bergé et al. (2002), de 31 anos, confirmando a heterogenicidade 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, conseqüentemente, associadas a essa, uma maior incidência da fenda facial. Tal associação, porém, não foi comprovada por outros estudos como o de Lopoo et al. (1999) e de Bunduki et al. (2001). 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 desse estudo.

Esse fato pode dever-se ao centro de pesquisa ser de referência e as pacientes terem sido encaminhadas por fenda facial, não constituindo um grupo de estudo para prevalência de aneuploidias e idade materna avançada.

6.3. 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 Jansen et al. (1988) e Sohan et al. (2001) que também registram média de 27 semanas.

Perrotin et al. (2001) relatam média de 26 semanas em seu estudo, e Fischer et al. (1999), de 25 semanas. Ghi et al. (2003) encontram idade gestacional média no diagnóstico mais elevada, em torno de 30 semanas.

Neste estudo, considera-se como idade gestacional no diagnóstico, a idade gestacional em semanas em que o diagnóstico ultra-sonográfico 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 no caso dos pacientes terem tido seu diagnóstico primário 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 ultrasonografia transvaginal, especialmente após 14 semanas de gestação, seria possível, particularmente, em casos com múltiplas malformações associadas (Blumenfeld et al., 1999; Bronstein et al., 1996).

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 ultra-sonográfica 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 para esse feto ao nascimento, a possibilidade de cirurgia fetal corretiva (assunto controverso pelos riscos do procedimento hoje) e inclusive da possibilidade de interrupção dessa gestação nos países onde a lei assim o permitir (Bronshtein et al., 1994; Boyd et al., 1998; Sohan et al., 2001; Saltzman et al., 1986; Benacerraf e Mulliken 1993; Stoll et al., 2000; Pretorius e Nelson, 1995; Grandjean et al., 1999; Climenti, 2000; Johnson et al., 2002; Christ e Meininger, 1983; Pihu et al., 1986; Sagi et al., 1992; Matthews et al., 1998; Johnson et al., 2000; Matthews et al., 1998; Papadopoulos et al., 2003).

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 (Chitty et al., 1991; Sagi et al., 1992; Hafner et al., 1997; Matthews et al., 1998; Mães et al., 1998; Straus e Davis, 1990).

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 ao feto e recém-nato. 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 ultra-sonográfico, 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.

6.4. ANTECEDENTE PESSOAL OU FAMILIAR DE FENDA FACIAL

No caso de fenda labial isolada, 97,0 a 99,0 % possuem herança multifatorial poligênica. O embrião herda genes de ambos os pais que podem aumentar o risco para fenda facial que, combinado com certos fatores ambientais, faz com que ele desenvolva tal malformação (Pastori, 2003).

Jurkiewicz et al. (1990) demonstraram 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. 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, conforme observamos também neste material. (Bronshtein et al., 1996; 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 lábio-palatina 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.

6.5. TIPOS DE FENDA FACIAL

Com relação aos tipos, a fenda lábio-palatina é descrita como a de aparecimento mais freqüente na literatura, com média de 26,5 % a 71,8 %, seguido da labial (18,7 % a 55,0 %) e da palatina (13,4 % e 46,8 %) (Campellozza Filho et al., 1987; Weiss et al., 1987; Calzolari et al., 1988; Jansen et al., 1988; Memegoto e Salzano, 1991; Taher et al., 1992).

Neste estudo, houve prevalência da fenda lábio-palatina representando 61,8 % dos casos, seguida da fenda labial com 36,0 % e da fenda palatina com 2,0 %, dados esses compatíveis com a literatura (Bergé et al., 2002; Cash et al., 2001; Graziosi et al., 2000; Clementi et al., 2000; Bonaiti et al., 1982; Memegoto e Salzano, 1991 e Taher et al., 1992).

Observou-se em nosso estudo que a fenda lábio-palatina apresentou uma porcentagem de 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 lábio-palatina em fetos com outras malformações e naqueles portadores de aneuploidia foi observada em outros estudos na literatura. Sohan et al. (2001) demonstram que, aproximadamente, 5,0 % dos fetos com fenda labial isolada, 11,0 % com fenda lábio-palatina unilateral e 20,0 % com fenda lábio-palatina bilateral irão apresentar outras anormalidades anatômicas. Walker et al. (2000) não encontraram anormalidades cromossômicas associadas a fendas labiais unilaterais isoladas, mas 5,0 % dos fetos com fenda lábio-palatina unilateral e 15,0 % com fenda lábio-palatina bilateral apresentaram anomalia no cariótipo, demonstrando que as

fendas lábio-palatinas apresentam maior associação com outras malformações e aneuploidias que os fetos com fenda labial, fato esse que apresenta similaridade com os resultados encontrados em nosso estudo, como já foi relatado.

6.6. LOCALIZAÇÃO DA FENDA FACIAL

A localização da fenda facial varia 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 lábio-palatina mediana, com 27,2 %, 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 outra. Tendo em vista essa associação, 38,6 % dos fetos do grupo II apresentavam holoprosencefalia, dos quais, 70,5 % tinham também fenda lábio-palatina mediana.

No grupo III, observamos também uma prevalência da fenda lábio-palatina 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 lábio-palatina 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.

6.7. SEXO FETAL E A FENDA FACIAL

Quanto ao sexo fetal em relação à fenda facial, muitos autores são concordantes ao destacar prevalência masculina, em torno de 60,0 %, sendo no sexo feminino, em torno de 40,0 % (Campellozza Filho et al., 1987; Jansen et al., 1988; Memegoto e Salzano, 1991). Os resultados deste estudo permitiram verificar valores semelhantes à literatura em relação ao sexo fetal e à fenda facial, tendo sido observado a ocorrência de 52,6 %, no sexo masculino, e de 47,4 %, no sexo feminino. Porém não houve diferença estatística significativa quando avaliados os três grupos deste estudo.

Apesar de não haver diferença estatística significativa entre os três grupos em relação ao sexo, nossa casuística, no geral, foi similar à literatura na qual a fenda labial e a fenda lábio-palatina são mais comuns em homens e a fenda palatina isolada, em mulheres (Gombos, 1980; Bonaiti et al., 1982; Campellozza Filho et al., 1987; Calzolari et al., 1988; Jansen et al., 1988; Amarantuga et al., 1989; Memegoto e Salzano, 1991 e Taher et al., 1992).

6.8. MALFORMAÇÕES FETAIS ASSOCIADAS À FENDA FACIAL

Estudos demonstram que aproximadamente 30,0 % das crianças com fenda facial apresentam outras malformações (Stoll et al., 2000), mas essa associação pode ser mais elevada pela alta incidência de perda fetal espontânea (Benacerraf e Mulliken, 1993).

As malformações fetais mais associadas à fenda facial descritas na literatura são as músculo-esqueléticas 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 músculo-esqueléticas, seguido das cardiopatias e da holoprosencefalia. A presença de outras malformações fetais foi um fator decisivo para a alta mortalidade nos grupos II e III, cuja presença significou péssimo prognóstico fetal, independente da presença ou não de aneuploidia.

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.

6.9. ANEUPLOIDIA E FENDA FACIAL

As aneuploidias representaram 27,2 % dos casos de fenda facial diagnosticados, formando o grupo III deste estudo. 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.

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, segundo a literatura (Nyberg et al., 1995; Fischer et al., 1999). Esses dados confirmam os resultados de nosso estudo.

A realização do cariótipo fetal perante a fenda labial isolada ou associada é uma prática sistemática em muitos serviços (Jones, 1999; Pavy et al., 1991; Snijders et al., 1995). Porém, graças ao progresso da imagem ultra-sonográfica, o diagnóstico de trissomias como as do 13 e do 18 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 na ocorrência de um achado isolado (Houze de l'Aulnoit et al., 1991; Nyberg et al., 1993; Nyberg et al., 1995; Saltzman et al., 1996). Apesar do número ainda limitado de casos, o nosso estudo corrobora o raciocínio dos autores acima referidos. Entretanto, o assunto é ainda discutível e desperta controvérsias. Walker et al.(2001) referem que a análise do cariótipo deve ser oferecida a todas as pacientes cujos fetos tenham fenda lábio-

palatina, tanto unilateral como bilateral, por apresentarem um risco maior de alterações do cariótipo.

Em relação à indicação de análise do cariótipo fetal em todos os casos de fenda facial, seus defensores relatam o estudo de Nyberg et al. (1995) que descrevem um caso de fenda facial isolada associada com trissomia do 22 (ainda que malformação letal e encontrada em material de aborto). Outro estudo referido por esses defensores é o de Sohan et al. (2001), que demonstram um caso de fenda labial isolada em feto portador de síndrome de Down.

Pensamos que a indicação de cariótipo fetal deve ser individualizada e discutida com os pais, os quais, diante das informações, decidem pela sua realização ou não. Apesar dos relatos de Nyberg et al. (1995) e de Sohan et al. (2001), não indicamos estudo do cariótipo fetal em casos de fenda facial isolada, pois não observamos a ocorrência de associação entre fetos com fenda facial isolada e cariótipo anormal o que coincide com a maioria dos relatos da literatura.

6.10. PESO E IDADE GESTACIONAL NO PARTO NOS FETOS COM FENDA FACIAL

Cerca de 38,0 % dos fetos com aneuploidia apresentam frequentemente restrição de crescimento intra-uterino, principalmente do tipo simétrico e estima-se que cerca de 10,0 % dos casos com crescimento intra-uterino restrito estejam associados a cromossomopatias (Khoury et al., 1988).

Em relação às malformações fetais, Koury et al. (1988) investigaram 13,074 crianças portadoras de malformações e verificaram que 22,3 % dos casos apresentaram restrição de crescimento intra-uterino. Concluíram que quanto mais graves as malformações, maior o comprometimento fetal, podendo inclusive levar ao óbito.

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 (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 de termo.

Os fetos do grupo II e III, com outras malformações associadas, 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 a presença de outras malformações

e/ou aneuploidias, em que a ocorrência de restrição de crescimento fetal e de óbito fetal intra-útero precoce são eventos freqüentes, 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 de termo, demonstrando que a fenda facial isolada não apresenta relação com restrição de crescimento intra-uterino e que esses fetos tem um desenvolvimento ponderal normal.

Fonseca e Resende (1971) que avaliaram 100 casos de fenda lábio e/ou palatina não encontraram menor peso no nascimento entre os afetados. Diferindo do estudo de Resende e Fonseca, pesquisa do Missouri Monthly Vital Statistics relata que crianças com fenda lábio e/ou palatina associada ou não à aneuploidia, geralmente apresentam peso ao nascimento menor do que crianças sem malformações. Da mesma forma, Menegotto e Salzano (1991) e Collares et al. (1995) relataram que portadores de fenda lábio e/ou palatina apresentam diferenças significativas quanto ao peso no nascimento. Esses estudos, porém, colocam todas as fendas faciais em um grupo único, diferente da metodologia empregada em nosso estudo, cuja classificação em grupos distintos permitiu perceber que, nos casos de fenda facial isolada não houve baixo peso ao nascimento e, que nos casos fenda facial associada a outras malformações com ou sem aneuploidia, ocorreu baixo peso ao nascimento.

Em relação à idade gestacional no parto, intimamente ligado ao peso fetal no nascimento e importante fator associado 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 de termo, o que acompanha o resultado do peso fetal no nascimento nesse grupo, como relatado anteriormente.

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 de os grupos II e III representarem cerca de 73,1 % dos casos deste estudo, a idade gestacional média no nascimento geral indicou prematuridade, fato contrastante com o grupo I (Fenda facial isolada), cuja idade em referência ficou dentro dos valores considerados para o termo.

6.11. MORTALIDADE FETAL ASSOCIADA À PRESENÇA DA FENDA FACIAL

A fenda facial é considerada um defeito grave pela maioria dos pais. Apesar de ser classificada, na literatura médica, como um defeito menor, existem relatos de interrupção da gestação de fetos portadores de fenda facial isolada (Sagi et al., 1992; Clementi et al., 2000). Em relação à decisão da interrupção, vários fatores têm sido identificados, na literatura: a responsabilidade diante da decisão, a expectativa de recorrência, a influência cultural e religiosa, o aconselhamento profissional e a idade gestacional (Sagi et al., 1992; Jones, 1999). Nossa casuística não apresentou ocorrência de interrupção da gestação, mesmo nos casos de fenda facial associada à aneuploidia (Grupo III).

Observamos alta taxa de mortalidade na presença da fenda facial (71,1 %) e o que chamou nossa atenção, porém, é o fato de que, 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, apresentando 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.

Concluimos 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.

6.12. 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 ultra-sonográfica, de modo a se realizar o 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 ultra-sonográficos, evento que acompanha a evolução da indústria de informática, propiciando processadores cada vez mais velozes e paralelamente a isso, aparelhos para ultra-sonografia com maior nitidez de imagem e disponibilidade de recursos tecnológicos de trabalho.

Apesar de não ter sido alvo de nosso estudo, o advento do ultra-som 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 % (Jonson et al., 2000, Chen et al., 2001). Esta tecnologia propicia também imagens de grande clareza no diagnóstico em relação às avaliações pelo método convencional de duas dimensões (Pretorius e Nelson, 1995; Mertz et al., 1997). Além disso, as imagens tridimensionais podem ser um fator importante na decisão da continuidade ou interrupção da gestação nos países onde isso é permitido por lei, pois auxiliam os pais a entender a magnitude do problema

(Johnson et al., 2000). Porém alguns autores não consideram que o ultra-som tridimensional chegue a substituir o ultra-som bidimensional, na avaliação da face fetal, devendo ser utilizado como uma técnica complementar (Michailidis et al., 2001), fato que pode mudar com o advento de aparelhos que propiciem imagens com resolução cada vez maior.

O diagnóstico da fenda palatina continua a ser um grande desafio, principalmente o das isoladas, porém estudos 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 (Gui et al., 2003). Essas novas tecnologias projetam um grande futuro para o diagnóstico dessa malformação.

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 normal e ecocardiografia normal têm excelente prognóstico e devem ser encarados com bastante tranquilidade.

7 – CONCLUSÕES

O presente estudo, que avaliou as fendas faciais fetais, permitiu concluir que:

- Houve uma excelente correlação entre o tipo de fenda facial diagnosticado pela ultra-sonografia no período gestacional e o tipo de fenda facial observado no pós-natal e a avaliação do palato foi o maior problema técnico para o diagnóstico da fenda facial.
- A idade gestacional fetal no diagnóstico foi tardia.
- Com relação ao tipo de fenda facial, prevalência da fenda lábio-palatina.
- Houve prevalência da fenda labial esquerda na fenda facial isolada (grupo I) e da fenda lábio-palatina mediana na fenda facial ligado a outras malformações (grupo II) e na fenda facial associada à aneuploidia (grupo III).
- Houve prevalência do sexo masculino nos fetos com fenda labial e também naqueles com fenda lábio-palatina e do sexo feminino, nos fetos com fenda palatina isolada.

- Com relação às malformações associadas à fenda facial, houve prevalência das malformações músculo-esqueléticas.
- Com relação à associação da fenda facial e aneuploidias, prevalência da trissomia do cromossomo 13 (Síndrome de Patau).
- Os fetos com fenda facial isolada apresentam idade gestacional e peso de nascimento compatível com o termo. Fetos com outras malformações, com ou sem aneuploidia, tendem à prematuridade e ao baixo peso de nascimento.
- Fetos com fenda facial isolada apresentam bom prognóstico e fetos com fenda facial associada a outras malformações, independente da presença ou não de aneuploidia, apresentam alta taxa de mortalidade e péssimo prognóstico.

8 – ANEXOS

Anexo A

Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da FMUSP

Setor de Medicina Fetal

Instrumento de coleta de dados

Questionário - Diagnóstico pré-natal de fendas faciais: tipos de lesão, associações com malformações e aneuploidias

RG.....:

Nome.....

Data.....

Telefone.....

Numero do caso.....

Idade materna.....

IG no diagnóstico.....;

Antecedente de fenda pessoal / família Sim () Não ()

Se afirmativo:

.....

Tipo de fenda ao US: Labial () Lábio-palatina () Palatina ()

Localização da fenda: Direita () Esquerda () Bilateral () Mediana ()

Sexo fetal: Masculino () Feminino ()

Anexo A

Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da FMUSP

Setor de Medicina Fetal

Instrumento de coleta de dados

Questionário - Diagnóstico pré-natal de fendas faciais: tipos de lesão, associações com malformações e aneuploidias (Continuação).

Malformações associadas: Sim () Não ()

.....
.....

Cariótipo:.....

Aneuploidia:

Trissomia do 21 () Trissomia do 18 () Trissomia do 13 () Não () Outras,

Quais ? ()

Tipo de parto: Vaginal () CST ()

IG do parto:.....

Peso ao nascimento:.....

Óbito fetal: Sim () Não ()

Anexo B

Grupo I - Fetos com fenda facial isolada

n	IM	IGD	SEXO	HF	TIPO FENDA	LADO FENDA	IGP	PESO	CIR	OBITO	CONF
1	20	29	M	N	L	D	39	3400	S	N	S
2	38	28+4	M	N	L	E	39	3100	S	N	S
3	22	28	M	N	L	E	39	3150	S	N	S
4	27	36+4	F	N	L	D	38	3100	S	N	S
5	31	25	F	N	L	E	39	3410	S	N	S
6	29	32+6	F	N	L	E	38	3000	S	N	S
7	36	23	F	N	L	E	39	3210	S	N	S
8	20	24	M	N	L	E	38	3175	S	N	S
9	33	33+4	M	N	LP	B	39	3050	S	N	S
10	16	36+2	F	N	LP	D	38	3010	S	N	S
11	36	19+3	F	N	LP	E	40	2740	S	N	S
12	37	20+6	M	N	LP	D	35	1910	S	N	N - L
13	27	28+6	M	N	LP	M	41	2330	S	N	S
14	39	23+6	M	N	LP	E	39	3200	S	N	S
15	30	27	M	N	L	D	39	2870	S	N	N - LP
16	32	31+2	M	N	LP	B	41	3180	S	N	S
17	28	36	M	N	LP	D	39	2969	S	N	S
18	20	30+3	M	N	LP	B	38	3230	S	N	S
19	23	31+4	M	N	LP	B	38	2820	S	N	S
20	41	27+6	M	N	LP	B	39	3210	S	N	S
21	26	21	F	N	LP	B	38	3015	S	N	S
22	20	15	M	N	LP	D	40	3650	S	N	S
23	26	31	F	N	L	E	40	3480	S	N	S
24	30	28	M	N	L	E	39	2530	S	N	S
25	26	29+1	M	N	L	E	38	3200	S	N	S
26	34	21+1	M	N	L	D	38	3101	S	N	S

Abreviaturas = n - número, IM - idade materna, IGD - idade gestacional do diagnóstico, IGP - idade gestacional do parto, HF - história familiar, CIR - cirurgia, CONF - confirmação, M - masculino, F - feminino, N - não, S - sim, L - labial, LP - lábio-palatina, P - palato, D - direita, E - esquerda, M - mediana, B - bilateral.

Fonte: Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da FMUSP, Setor de Medicina Fetal.

Nota: Gestantes avaliadas durante o período compreendido entre maio de 1995 e novembro de 2004. Faixa etária: 13 a 46 anos. Sexo feminino.

Anexo C

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

n	IM	IGD	SEXO	HF	FENDA TIPO	LADO FENDA	ECO	ALTERAÇÃO FETAL	IGP	PESO	CIR	OBITO	CONF
1	23	30	F	N	LP	D	NL	Anencefalia Brida	36	2800	N	S	N
2	31	37	M	N	L	M	NL	Ossos longos curtos	38	1800	N	S	N - LP
3	29	33	F	N	L	M	NL	Holoprosencefalia Hipototelorismo	37	3800	N	S	S
4	38	22	M	N	LP	B	NL	Ventriculomegalia Porencefalia	34	2400	N	S	S
5	39	34+2	F	N	L	M	NL	holoprosencefalia	39	2800	N	S	N- LP
6	29	26+5	M	N	L	B	NL	Encefalocele Ossos longos curtos Onfalocele	27	876	N	S	S
7	40	22	F	N	LP	E	CARD COMPL	-	35	2070	N	S	S
8	31	29+3	M	N	LP	M	NL	Holoprosencefalia Arrinia Dedos sobrepostos.	30	1331	N	S	S
9	20	28+5	M	N	L	D	NL	Ventriculomegalia Fêmur curto	33	2693	N	S	S
10	21	26+2	F	N	P	-	NL	Higroma cístico Hidropsia	29	1160	N	S	

Abreviaturas = n - número, IM - idade materna, IGD - idade gestacional do diagnóstico, HF - história familiar, TAB - tabagismo, CAR - cariótipo, ECO - ecocardiografia fetal, IGP- idade gestacional do parto, CONF - confirmação, M - masculino, F – feminino, N - não, S-sim, L - labial, LP - lábio-palatina, P -palato, D - direita, E - esquerda, MED - mediana, BIL - bilateral, P - pardo, B - branco, A - amarelo, NG - negro, C - cesariana, V - vaginal, CIV - comunicação inter-ventricular, TETRA FALLOT - Tetralogia de Fallot, DVS VD – dupla via de saída do ventrículo direito, CIA - comunicação inter-atrial, ATR PULM - Atresia pulmonar, ECT CORDIS – ectopia cordis, CARD COMP- cardiopatia complexa, BAV- bloqueio átrio-ventricular, DER PER - derrame pericárdico, SI -situs inversus, NL - normal.

continua

Anexo C

Grupo II - Fetos com fenda facial e malformações associadas com cariótipo normal(continuação)

n	IM	IGD	SEXO	HF	FENDA TIPO	LADO FENDA	ECO	ALTERAÇÃO FETAL	IGP	PESO	CIR	OBITO	CONF
11	31	37	M	N	L	M	NL	Ossos longos curtos CIUR	38	1750	N	S	S
12	38	30+1	F	N	LP	E	ATR. PULM CIV BAV	Hipoplasia dos radios Dedos sobrepostos	31	1319	N	S	S
13	23	32+6	M	N	LP	E	DER PER	Holoprosencefalia	37	3290	N	S	S
14	21	23	F	N	LP	M	NL	Holoprosencefalia Hipotelorismo	37	2329	N	S	S
15	25	31	F	N	LP	B	NL	Colpocefalia pés tortos	35	2490	N	S	S
16	35	35+4	M	S	LP	E	NL	Retrognatismo	38	2800	S	N	S
17	39	29+4	F	N	LP	M	NL	Holoprosencefalia	38	3100	N	S	S
18	38	22+2	M	N	LP	B	NL	Porencefalia Ventriculomegalia Pés tortos	31	2400	N	S	S
19	22	33+5	M	N	LP	B	NL	holoprosencefalia Agenesia renal bilat. PIG	36	1800	N	S	S
20	38	25+5	F	N	LP	E	NL	Polidactilia Femur curto bilateral.	37	2100	N	S	S

Abreviaturas = n - número, IM - idade materna, IGD - idade gestacional do diagnóstico, HF - história familiar, CAR - cariótipo, ECO - ecocardiografia fetal, IGP- idade gestacional do parto, CONF - confirmação, M - masculino, F – feminino, N - não, S-sim, L - labial, LP - lábio-palatina, P -palato, D - direita, E - esquerda, MED - mediana, BIL - bilateral, CIV - comunicação inter-ventricular, TETRA FALLOT - Tetralogia de Fallot, DVS VD – dupla via de saída do ventrículo direito, CIA - comunicação inter-atrial, ATR PULM - Atresia pulmonar, ECT CORDIS – ectopia cordis, CARD COMP- cardiopatia complexa, BAV- bloqueio átrio-ventricular, DER PER - derrame pericárdico, SI -situs inversus, NL - normal.

continua

Anexo C

Grupo II - Fetos com fenda facial e malformações associadas com cariótipo normal (Continuação)

n	IM	IGD	SEXO	HF	FENDA TIPO	LADO FENDA	ECO	ALTERAÇÃO FETAL	IGP	PESO	CIR	ÓBITO	CONF
21	16	25+6	M	N	LP	M	NL	Encefalocele Onfalocele Holoprosencefalia Pé torto bilateral	26	637	N	S	S
22	18	18+5	F	N	LP	M	NL	Anencefalia	19	304	N	S	S
23	46	31	F	N	LP	B	NL	Ventriculomegalia Pe torto bilateral	34	2487	N	S	S
24	13	15+3	F	N	LP	M	NL	Acrania Polidrâmnio	23	558	N	S	S
25	17	23+1	F	N	L	D	NL	Acrania Exencefalia	23	435	N	S	S
26	20	22+4	F	N	L	M	NL	Holoprosencefalia Polidactilia de mãos Nariz hipoplasico	23	568	N	S	N-LP
27	27	24+1	F	N	L	D	NL	Holoprosencefalia	27	634	N	S	S
28	19	33+5	M	N	LP	D	CIV CIA	Rim pelvico Art. Umb. unica Membros curtos Polidrâmnio	34	1568	N	S	S
29	25	17+4	M	N	LP	NL	nl	Acrania Oligodactilia Pé direito malformado	19	310	N	S	S
30	18	25+5	M	N	LP	B	NL	Ventriculomegalia	40	3330	N	N	S
31	31	21+5	M	N	LP	D	NL	Holoprosencefalia Art. Umb. Única. Arrinia	38	3460	S	S	S

Abreviaturas = n - número, IM - idade materna, IGD - idade gestacional do diagnóstico, HF - história familiar, CAR - cariótipo, ECO - ecocardiografia fetal, IGP- idade gestacional do parto, CONF - confirmação, M - masculino, F – feminino, N - não, S-sim, L - labial, LP - lábio-palatina, P -palato, D - direita, E - esquerda, MED - mediana, BIL - bilateral, CIV - comunicação inter-ventricular, TETRA FALLOT - Tetralogia de Fallot, DVS VD – dupla via de saída do ventrículo direito, CIA - comunicação inter-atrial, ATR PULM - Atresia pulmonar, ECT CORDIS – ectopia cordis, CARD COMP- cardiopatia complexa, BAV- bloqueio átrio-ventricular, DER PER - derrame pericárdico, SI -situs inversus, NL - normal.

continua

Anexo C

Grupo II - Fetos com fenda facial e malformações associadas com cariótipo normal (Continuação)

n	IM	IGD	SEXO	HF	FENDA TIPO	LADO FENDA	ECO	ALTERAÇÃO FETAL	IGP	PESO	CIR	ÓBITO	CONF
32	23	29+4	F	N	L	M	NL	Holoprosencefalia Arrinia	30	1127	N	S	S
33	33	29+3	F	N	LP	M	NL	Holoprosencefalia Malformação nasal	38	2920	N	S	S
34	26	24+4	M	N	LP	M	ECT CORDIS	-	24	510	N	S	S
35	22	15+2	F	N	LP	M	NL	Holoprosencefalia Arrinia	37	2604	N	S	S
36	22	24+3	F	N	LP	M	CIV DVS VD	Hipertelorismo Micrognatia Art. Umb. única Micromelia	25	386	N	S	S
37	26	27+6	F	N	L	M	SI	holoprosencefalia Arrinia Probocide, Cifose	38	3600	N	S	N-LP
38	22	34+5	F	N	LP	B	NL	Ventriculomegalia Art. Umbilical única.	40	4500	N	S	S
39	35	27+3	M	N	LP	E	NL	Orelha esquerda malformada	39	3530	N	N	S

Abreviaturas = n - número, IM - idade materna, IGD - idade gestacional do diagnóstico, HF - história familiar, CAR - cariótipo, ECO - ecocardiografia fetal, IGP- idade gestacional do parto, CONF - confirmação, M - masculino, F – feminino, N - não, S-sim, L - labial, LP - lábio-palatina, P -palato, D - direita, E - esquerda, MED - mediana, BIL - bilateral, CIV - comunicação inter-ventricular, TETRA FALLOT - Tetralogia de Fallot, DVS VD – dupla via de saída do ventrículo direito, CIA - comunicação inter-atrial, ATR PULM - Atresia pulmonar, ECT CORDIS – ectopia cordis, CARD COMP- cardiopatia complexa, BAV- bloqueio átrio-ventricular, DER PER - derrame pericárdico, SI -situs inversus, NL - normal.

continua

Anexo C

Grupo II - Fetos com fenda facial e malformações associadas com cariótipo normal (Continuação)

n	IM	IGD	SEXO	HF	FENDA TIPO	LADO FENDA	ECO	ALTERAÇÃO FETAL	IGP	PESO	CIR	ÓBITO	CONF
40	24	23	M	N	LP	B	CIV	-	39	2500	N	S	S
41	20	25+6	M	N	L	D	NL	hidrocefalia Agenesia de vermis cerebelar Pé torto bilateral	26	913	N	S	S
42	22	37+2	F	N	P	M	NL	holoprosencefalia retrognatismo	38	2450	N	S	S
43	16	34	F	N	LP	M	TETRA FALLOT	Holoprosencefalia	38	3200	N	S	S
44	27	20+6	F	N	L	M	NL	Acrania Onfalocele	24	353	N	S	S

Abreviaturas = n - número, IM - idade materna, IGD - idade gestacional do diagnóstico, HF - história familiar, CAR - cariótipo, ECO - ecocardiografia fetal, IGP- idade gestacional do parto, CONF - confirmação, M - masculino, F – feminino, N - não, S-sim, L - labial, LP - lábio-palatina, P -palato, D - direita, E - esquerda, MED - mediana, BIL - bilateral, CIV - comunicação inter-ventricular, TETRA FALLOT - Tetralogia de Fallot, DVS VD – dupla via de saída do ventrículo direito, CIA - comunicação inter-atrial, ATR PULM - Atresia pulmonar, ECT CORDIS – ectopia cordis, CARD COMP- cardiopatia complexa, BAV- bloqueio átrio-ventricular, DER PER - derrame pericárdico, SI -situs inversus, NL - normal.

Fonte: Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da FMUSP, Setor de Medicina Fetal.

Nota: Gestantes avaliadas durante o período compreendido entre maio de 1995 e novembro de 2004.

Faixa etária: 13 a 46 anos.

Sexo: Feminino.

conclusão

Anexo D

Grupo III – Aneuploidias cursando com fendas faciais.

n	IM	IGD	SEXO	HF	TIPO FENDA	LADO FENDA	CAR	ECO	ALTERAÇÃO FETAL	ÓBITO	IGP	PESO	CONF
1	28	12	M	N	LP	BIL	XXY	NL	Holoprosecefalia	S	16	350	S
2	43	18+3	F	N	LP	MED	18X	DEF AV	Hernia diafragmatica Cistoplexo coroide Sobrep.dedos	S	20	331	S
3	31	30+6	F	N	LP	MED	13X	NL	Holoprosencefalia Oligohidramnio Rins ecogenicos	S	34	2300	S
4	19	29	F	N	L	E	13X	NL	Holoprosencefalia Microcefalia Ascite	S	31	1998	S
5	28	33+5	M	N	L	MED	13X	NL	Holoprosencefalia Hidronefrose direita	S	41	1769	N-LP
6	22	24+6	F	N	LP	E	13X	DVS VD CIV	Polidactilia	S	28	1034	S

Abreviaturas = n - número, IM - idade materna, IGD - idade gestacional do diagnóstico, HF - história familiar, CAR - cariótipo, ECO - ecocardiografia fetal, IGP - idade gestacional do parto, CONF - confirmação, M - masculino, F-feminino, N - não, S - sim, L - labial, LP - labio-palatina, P - palato, D - direita, E - esquerda, MED - mediana, BIL - bilateral, CIV - comunicação inter ventricular, Tetra Fallot - Tetralogia de Fallot, DVS VD – dupla via de saída do ventrículo direito, CIV - comunicação inter-atrial, Ect. Cordis - ectopia cordis, Atr. Pulm - atresia pulmonar, Card. Compl - cardiopatia complexa, INSUF. TRIC - insuficiência de tricúspide, VE PEQ - ventrículo esquerdo pequeno, DIS PAL VUL - displasia de valva pulmonar, TGV - transposição de grandes vasos, HCE - hipoplasia de coração esquerdo, CA - coarctação da aorta, DEF AV - defeito átrio-ventricular, 13X - trissomia do cromossomo 13 com sexo feminino, 13Y - trissomia do cromossomo 13 com sexo masculino, 18x - trissomia do 18 com sexo feminino, 18Y - trissomia do 18 com sexo masculino, XXY - Síndrome de Klinefelter.

Continua

Anexo D

Grupo III – Aneuploidias cursando com fendas faciais (Continuação)

n	IM	IGD	SEXO	HF	TIPO FENDA	LADO FENDA	CAR	ECO	ALTERAÇÃO FETAL	ÓBITO	IGP	PESO	CONF
7	41	19	F	N	LP	MED	13X	CA	Holoprosencefalia Polidactilia	S	31	1586	S
8	18	31+5	M	N	L	BIL	13Y	HCE	Testículos ectópicos	S	32	1271	S
9	16	29+4	F	N	L	E	13X	DVS VD CIV	Holoprosencefalia Pes tortos Hidronefrose bilat	S	30	1044	S
10	16	19	M	N	L	BIL	13X	DVS VD	Polidactilia Ascite	S	20	263	N-LP
11	39	24	M	N	LP	D	18Y	TGV	Cisto plexo coroide Hidronefrose bilat. Bexiga dilatada Pes tortos Maos em garra Art. Umb. Unica	S	24	1321	S
12	36	24+4	F	N	LP	MED	13X	NL	Holoprosencefalia Arrinia	S	25	411	S
13	32	30+6	F	N	LP	MED	13X	NL	Holoprosencefalia Rins ecogênicos Oligohidramnio	S	34	1530	S

Abreviaturas = n - número, IM - idade materna, IGD - idade gestacional do diagnóstico, HF - história familiar, CAR - cariótipo, ECO - ecocardiografia fetal, IGP - idade gestacional do parto, CONF - confirmação, M - masculino, F-feminino, N - não, S - sim, L - labial, LP - labio-palatina, P - palato, D - direita, E - esquerda, MED - mediana, BIL - bilateral, CIV - comunicação inter ventricular, Tetra Fallot - Tetralogia de Fallot, DVS VD – dupla via de saída do ventrículo direito, CIV - comunicação inter-atrial, Ect. Cordis - ectopia cordis, Atr. Pulm - atresia pulmonar, Card. Compl - cardiopatia complexa, INSUF. TRIC - insuficiência de tricúspide, VE PEQ - ventrículo esquerdo pequeno, DIS PAL VUL - displasia de valva pulmonar, TGV - transposição de grandes vasos, HCE - hipoplasia de coração esquerdo, CA - coarctação da aorta, DEF AV - defeito átrio-ventricular, 13X - trissomia do cromossomo 13 com sexo feminino, 13Y - trissomia do cromossomo 13 com sexo masculino, 18x - trissomia do 18 com sexo feminino, 18Y - trissomia do 18 com sexo masculino, XXY - Síndrome de Klinefelter.

Continua

Anexo D

Grupo III – Aneuploidias cursando com fendas faciais (Continuação)

n	IM	IGD	SEXO	HF	TIPO FENDA	LADO FENDA	CAR	ECO	ALTERAÇÃO FETAL	ÓBITO	IGP	PESO	CONF
14	35	33 +2	F	N	L	D	13X	NL	Holoprosencefalia Hidrocefalia Orelha anormal	S	36	2175	N-LP
15	24	29+1	F	N	L	MED	13X	NL	Holoprosencefalia Hipotelorismo Rins ecogênicos Polidactilia	S	29	1185	N-LP
16	22	24+6	F	N	LP	E	13X	DVS VD CIV	Polidactilia Rins aumentados	S	34	2180	S
17	27	32	M	N	LP	MED	13Y	DVS VD CIV	Holoprosencefalia Arrinia Rins ecogênicos	S	36	1840	S
18	19	25+1	M	N	LP	BIL	18Y	CIV DIS VAL .PUL	Hérnia diafragmatica Onfalocele Pés tortos Mãos em garra	S	27	683	S
19	34	29+1	M	N	LP	E	18Y	CIV CIA GOLF BALL	Retrognatia Rins displasicos Ventriculomegalia	S	33	997	S

Abreviaturas = n - número, IM - idade materna, IGD - idade gestacional do diagnóstico, HF - história familiar, CAR - cariótipo, ECO - ecocardiografia fetal, IGP - idade gestacional do parto, CONF - confirmação, M - masculino, F-feminino, N - não, S - sim, L - labial, LP - labio-palatina, P - palato, D - direita, E - esquerda, MED - mediana, BIL - bilateral, CIV - comunicação inter ventricular, Tetra Fallot - Tetralogia de Fallot, DVS VD – dupla via de saída do ventrículo direito, CIV - comunicação inter-atrial, Ect. Cordis - ectopia cordis, Atr. Pulm - atresia pulmonar, Card. Compl - cardiopatia complexa, INSUF. TRIC - insuficiência de tricúspide, VE PEQ - ventrículo esquerdo pequeno, DIS PAL VUL - displasia de valva pulmonar, TGV - transposição de grandes vasos, HCE - hipoplasia de coração esquerdo, CA - coarctação da aorta, DEF AV - defeito átrio-ventricular, 13X - trissomia do cromossomo 13 com sexo feminino, 13Y - trissomia do cromossomo 13 com sexo masculino, 18x - trissomia do 18 com sexo feminino, 18Y - trissomia do 18 com sexo masculino, XXY - Síndrome de Klinefelter.

Continua

Anexo D

Grupo III – Aneuploidias cursando com fendas faciais (Continuação)

n	IM	IGD	SEXO	HF	TIPO FENDA	LADO FENDA	CAR	ECO	ALTERAÇÃO FETAL	ÓBITO	IGP	PESO	CONF
20	29	31+3	M	N	L	D	13Y	CIV	Rim policístico infantil Microftalmia	S	36	3020	N-LP
21	40	23+2	M	N	LP	E	13Y	CIV VE PEQ	Ventriculomegalia Sd. Dandy - walker Polidactilia	S	25	555	S
22	4 0	23+5	F	N	LP	BIL	13X	GOLF BALL	Sd. Dandy-walker Cisto de fossa posterior	S	24	505	S
23	44	26+4	M	N	L	BIL	18Y	DVS VD	Mãos em garra Cisternamagna aumentada Pés tortos Intestino hiperecogênico	S	32	1800	S
24	23	24	M	N	LP	BIL	13Y	CIV DVS VD	Agnesia de verme cerebelar, RCIU	S	41	3400	S
25	32	26+2	M	N	LP	D	18Y	CIV	Ventriculomegalia Maos em garra Espinha bifida	S	37	2010	S
26	30	29+6	F	N	LP	D	18X	INSF. TRIC	Onfalocele	S	31	1480	S
27	16	19+2	M	N	LP	D	18Y	CIV DVS VD	Pés tortos Mãos em garra Art. umbilical. única Agnesia de rim direito	S	20	450	S

Abreviaturas = n - número, IM - idade materna, IGD - idade gestacional do diagnóstico, HF - história familiar, CAR - cariótipo, ECO - ecocardiografia fetal, IGP - idade gestacional do parto, CONF - confirmação, M - masculino, F-feminino, N - não, S - sim, L - labial, LP - labio-palatina, P - palato, D - direita, E - esquerda, MED - mediana, BIL - bilateral, CIV - comunicação inter ventricular, Tetra Fallot - Tetralogia de Fallot, DVS VD – dupla via de saída do ventrículo direito, CIV - comunicação inter-atrial, Ect. Cordis - ectopia cordis, Atr. Pulm - atresia pulmonar, Card. Compl - cardiopatia complexa, INSUF. TRIC - insuficiência de tricúspide, VE PEQ - ventrículo esquerdo pequeno, DIS PAL VUL - displasia de valva pulmonar, TGV - transposição de grandes vasos, HCE - hipoplasia de coração esquerdo, CA - coarctação da aorta, DEF AV - defeito átrio-ventricular, 13X - trissomia do cromossomo 13 com sexo feminino, 13Y - trissomia do cromossomo 13 com sexo masculino, 18x - trissomia do 18 com sexo feminino, 18Y - trissomia do 18 com sexo masculino, XXY - Síndrome de Klinefelter.

Fonte: Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da FMUSP, Setor de Medicina Fetal.

Nota: Gestantes avaliadas durante o período compreendido entre maio de 1995 e novembro de 2004. Faixa etária: 13 a 46 anos. Sexo Feminino.

conclusão

Anexo E – Malformações e alterações fetais associadas à fenda facial no grupo II

Tipos	n
Holoprosencefalia	17
Ventriculomegalia	6
Arrinia	5
Pé torto	5
Acrania	4
Artéria umbilical única	4
Ossos longos curtos	4
Onfalocele	3
Hipotelorismo	2
Anencefalia	2
Porencefalia	2
Encefalocele	2
Dedos sobrepostos	2
Fêmur curto	2
Retrognatismo	2
Polidactilia	2
Polidramnio	2
Higroma cístico	1
Colpocefalia	1
Exencefalia	1
Nariz hipoplasico	1
Malformação nasal	1
Hipertelorismo	1
Probocide	1
Hidrocefalia	1
Agnesia de vermis cerebelar	1
Hidropsia	1
CIUR	1
Agnesia renal bilateral	1
PIG	1
Rim pélvico	1
Orelha esquerda malformada	1
Hipoplasia de rádio	1
Oligodactilia	1
Pé direito malformado	1
Micrognatia	1
Micromelia	1
Cifose	1

Fonte: Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da FMUSP, Setor de Medicina Fetal.

Nota: Gestantes avaliadas durante o período compreendido entre maio de 1995 e novembro de 2004.

Faixa etária: 13 a 46 anos.

Sexo: Feminino.

Anexo F – Malformações e alterações fetais associadas à fenda facial, conforme o tipo de alteração do cariótipo do grupo III

Tipo	47 xxy	Trissomia 13	Trissomia 18
Holoprosencefalia	1	10	0
Cisto plexo coróide	0	0	2
Arrinia	0	2	0
Hidrocefalia	0	1	0
hipotelorismo	0	1	0
Ventriculomegalia	0	1	2
Microftalmia	0	1	0
Sd. Dandy-Walker	0	2	0
Cisto F. posterior	0	1	0
Cisterna magna aumentada	0	1	0
Agenesia Verme Cerebelar	0	1	0
Sobreposição dos dedos	0	1	0
Microcefalia	0	1	0
Polidactilia	0	6	0
Pé torto	0	1	4
Mãos em garra	0	0	5
Orelha anormal	0	1	0
Retrognatia	0	0	1
Espinha bífida aberta	0	0	1
Intestino hiperecogênico	0	0	1
Hérnia diafragmática	0	0	2
Oligohidrâmnio	0	2	0
Rins ecogênicos	0	4	0
Ascite	0	2	0
Hidronefrose	0	2	1
Testículo ectópico	0	1	0
Bexiga dilatada	0	0	1
Artéria umbilical única	0	0	2
Rins aumentados	0	1	0
Onfalocele	0	0	2
Rins displásicos	0	0	1
Rim policístico	0	0	1
Agenesia renal direita	0	0	1

Fonte: Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da FMUSP, Setor de Medicina Fetal.

Nota: Gestantes avaliadas durante o período compreendido entre maio de 1995 e novembro de 2004.

Faixa etária: 13 a 46 anos.

Sexo: Feminino.

Anexo G – Cardiopatias no grupo II

Tipos	n
CIV	4
Cardiopatia complexa	1
Atresia de pulmonar	1
Bloqueio átrio-ventricular	1
Derrame pericárdico	1
CIA	1
Ectopia cordis	1
DVS VD	1
Situs inversus	1
Tetralogia de Fallot	1

CIV- Comunicação inter-ventricular

DVS VD - Dupla via de saída do ventrículo direito.

CIV- comunicação inter-atrial

Fonte: Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da FMUSP, Setor de Medicina Fetal.

Nota: Gestantes avaliadas durante o período compreendido entre maio de 1995 e novembro de 2004.

Faixa etária: 13 a 46 anos

Sexo: Feminino

Anexo H – Cardiopatias no grupo III

Tipos	n
CIV	11
DVS VD	9
Defeito átrio-ventricular	1
Coarctação da aorta	1
Hipoplasia de coração esquerdo	1
Transposição de grandes vasos	1
Displasia da valva pulmonar	1
CIA	1
Hipoplasia de ventrículo esquerdo	1
Golf Ball	1
Insuficiência de valva tricúspede	1

CIV- Comunicação inter-ventricular

DVS VD – Dupla via de saída do ventrículo direito.

CIV- comunicação inter-atrial

Fonte: Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da FMUSP, Setor de Medicina Fetal.

Nota: Gestantes avaliadas durante o período compreendido entre maio de 1995 e novembro de 2004.

Faixa etária: 13 a 46 anos.

Sexo: Feminino.

Anexo I - Em relação ao tipo de fenda facial, localização e incidência em cada sexo fetal no grupo I

Tipo	Sexo fetal	Localização da fenda
Labial	Masculino (9)	5 esquerda
		3 direita
	Feminino (5)	1 direita
		4 esquerda
Lábio-palatina	Masculino (10)	5 bilaterais
		1 esquerda
		3 direita
		1 mediana
	Feminino (3)	1 bilaterais
		1 esquerda
		1 direita
Palatina		Nenhuma

Fonte: Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da FMUSP, Setor de Medicina Fetal.

Nota: Gestantes avaliadas durante o período compreendido entre maio de 1995 e novembro de 2004.

Faixa etária: 13 a 46 anos

Sexo: Feminino

Anexo J - Em relação ao tipo de fenda facial, localização e incidência em cada sexo fetal no grupo II.

Tipo	Sexo fetal	Localização da fenda facial
Labial	Masculino (5)	1 bilaterais
		2 mediana
		2 direita
	Feminino (8)	2 direita
		6 mediana
Lábio-palatina	Masculino (14)	2 direita
		3 esquerda
		5 bilaterais
		4 mediana
	Feminino (16)	3 bilaterais
		3 esquerda
		2 direita
		8 mediana
Palatina	Feminino (2)	2

Fonte: Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da FMUSP, Setor de Medicina Fetal.

Nota: Gestantes avaliadas durante o período compreendido entre maio de 1995 e novembro de 2004.

Faixa etária: 13 a 46 anos

Sexo: Feminino

Anexo L- Em relação ao tipo de fenda facial, localização e incidência em cada sexo fetal no grupo III

Tipo	Sexo fetal	Localização da fenda facial
Labial	Masculino (4)	3 bilaterais
		1 mediana
		1 direita
	Feminino (5)	2 esquerda
		1 direita
		1 mediana
Lábio-palatina	Masculino (9)	3 bilaterais
		2 esquerda
		3 direita
		1 mediana
	Feminino (9)	1 bilateral
		2 esquerda
		1 direita
		5 mediana
Palatina		Nenhuma

Fonte: Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da FMUSP, Setor de Medicina Fetal.

Nota: Gestantes avaliadas durante o período compreendido entre maio de 1995 e novembro de 2004.

Faixa etária: 13 a 46 anos.

Sexo: Feminino.

Anexo M-

**FACULDADE DE MEDICINA
DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**

São Paulo, 24 de abril de 2003.

Ilmo.Senhor

Prof. Dr. JORGE KALIL FILHO

DD. Presidente da

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

CAPPesq

Senhor Presidente,

Estamos enviando em anexo, para ser submetido à Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq os relatórios referente ao projeto de pesquisa intitulado **"DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL DE FENDAS LABIAIS E PALATINAS: TIPOS DE LESÃO E ASSOCIAÇÃO COM MALFORMAÇÕES E ANEUPLOIDIAS"** dos seguintes pesquisadores: Márcio José Rosa Requeljo, Marcelo Zugaib, Victor Bunduki e Cleisson Fábio Andrioli Peralta, que foram aprovados pelo Comitê de Ética do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, na 93ª reunião realizada no dia 08 de abril de 2003.

Atenciosamente,

Dr. SEIZO MIYADAHIRA

Presidente do Comitê de Ética do DOG-FMUSP

Profa. Dra. ANGELA MAGGIO DA FONSECA
Secretária do Comitê de Ética do DOG-FMUSP

Anexo N-

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
CAIXA POSTAL, 3471 – SÃO PAULO - BRASIL

DIRETORIA CLÍNICA

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 13.08.03, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **511/03**, intitulado: "Diagnóstico pré-natal de fendas labiais e palatinas: tipos de lesão e associação com malformações e aneuploidias" apresentado pelo Departamento de OBSTETRÍCIA E GINECOLOGIA, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Pesquisador(a) Responsável: PROF. DR. MARCELO ZUGAIB

Pesquisador(a) Executante: DR. MÁRCIO JOSÉ ROSA REQUEIJO

CAPPesq, 13 de Agosto de 2003.

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Presidente da Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

OBSERVAÇÃO: Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX.2, letra "c")

9 – REFERÊNCIAS

Amaratunga, ANS. A study of etiologic factors for cleft lip and palate in Sri Lanka. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 1989;47(1):7-10.

Asher C, Shaw W. Multidisciplinary management of cleft lip and palate in the United Kingdom. In: Bardach J. Multidisciplinary management of cleft lip and palate. Chap. 2. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 1990.

Aubry MC, Aubry JP. Prenatal diagnosis of cleft palate: Contribution of color Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1992;2:221.

Auslander M, Brown AS, Whitaker LA. Evaluation and treatment parameters. *Cleft Palate-Craniofac J.* 1993;30 (2) Supplement 1:1-16.

Babcock CJ, McGahan JP, Chong BW, Nemzek WR, Salamat MS. Evaluation of fetal midface anatomy related to facial clefts: use of US. *Radiology.* 1996;201(1): 113-8.

Barbosa Neto JG. Genética das fissuras labiopalatinas. In: Carreirão S, Lessa S, Zaninni SA. Tratamento das fissuras labiopalatinas. 2 ed. Rio de Janeiro: Revinter; 1996.

Benacerraf BR, Mulliken JB. Fetal cleft lip and palate: sonographic diagnosis and postnatal outcome. *Plast Reconstr Surg* 1993;92:1045-51.

Berge SJ, Plath H, von Lindern JJ, Appel T, Niederhagen B, Vandel von del PT, Hansmann M. Natural history of 70 fetuses with a prenatally diagnosed orofacial cleft. *Fetal Diagn Ther*. 2002;17(4):247-51.

Blumenfeld Z, Blumenfeld I, Bronshtein M. The early prenatal diagnosis of cleft lip and the decision making process. *Cleft Palate Craniofac J*. 1999;36:105-7.

Boyd PA, Chamberlain P, Hicks NR. Six-year experience of prenatal diagnosis in an unselected population in Oxford, UK. *Lancet*. 1998;352:1577-81.

Bonaiti C, Briard ML, Feingold J, Pavy B, Psaume J, Migne-Tufferaud G, Kaplan J. An epidemiological and genetic study of facial clefting in France. Epidemiology and frequency in relatives. *J Med Genet*. 1982;19(1):8-15.

Bronshtein M, Blumenfeld L, Kohn J, Blumenfeld Z. Detection of cleft lip by early second-trimester transvaginal sonography. *Obstet Gynecol*. 1994;84(1):73-6.

Bronshtein M, Blumenfeld I, Blumenfeld Z. Early prenatal diagnosis of cleft lip and its potential impact on the number of babies with cleft lip. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1996;34:486-7.

Bunduki V, Ruano R, Sapienza A D, Hanaoka B Y, Zugaib M. Diagnóstico Pré-Natal de Fenda Labial e Palatina: Experiência de 40 Casos. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2001;23(9):561-6.

Calzolari E, Milan M, Cavazzuti GB, Cocchi G, Gandini E, Magnani C, Moretti M, Garani GP, Salvioli GP, Volpato S. Epidemiological and genetic study of 200 cases of oral cleft in the Emilia Romagna of Northern Italy. *Teratology.* 1988;38:559-64.

Capelozza Filho L. Conceitos vigentes na epidemiologia das fissuras lábio-palatinas. *Rev Bras Cir.* 1987;77(4):223-30.

Cash C, Set P, Coleman N. The accuracy of antenatal ultrasound in the detection of facial clefts in a low-risk screening population. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(5):432-6.

Chen ML, Chang CH, Yu CH, Cheng YC, Chang FM. Prenatal diagnosis of cleft palate by three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Med Biol.* 2001;27(8):1017-23.

Chervenak FA, Isaacson G, Touloukian R, Tortora M, Berkowitz RL, Hobbins JC. Diagnosis and management of fetal teratomas. *Obstet Gynecol.* 1985;66:666-71.

Chinelatto, MCMP. O choque diante de um filho imperfeito. *Jornal da USP*, 17 a 23/10/94. p. 7.

Chitty LS, Hunt GH, Moore J, Lobb MO. Effectiveness of routine ultrasonography in detecting fetal structural abnormalities in a low risk population. *Br Med J*. 1991; 303:1165–9.

Christ JE, Meininger MG. Ultrasound diagnosis of cleft lip and palate before birth. *J Plast Reconstr Surg*. 1981;68:854-9.

Clementi M, Stoll C. Prenatal diagnosis of dysmorphic syndromes by routine fetal ultrasound examination across Europe. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003;21(6):543-51.

Clementi M, Tenconi R, Bianchi F, Stoll C. Evaluation of prenatal diagnosis of cleft lip with and without cleft palate and cleft palate by ultrasound: experience from 20 European registries. *Prenat Diagn*. 2000;20:870-5.

Collares MVM, Westphalen ACA, Costa TCD, Goldim JR. Fissuras lábio-Palatinas: incidência e prevalência da patologia no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Um estudo de 10 anos. *Revista AMRIGS, POA* 1995;39(3):183-8.

Davis JS. The incidence of congenital clefts of the lip and palate. *Ann. Surg*. 1924;80(8):363-74.

De Meyer W, Zeman W, Palmer CG: the face predicts the brain: Diagnostics significance of median facial anomalies for holoprosencephaly. *Pediatrics*. 1964;34:256.

Fábián A; Orosoy L. Prenatal ultrasonic diagnosis of cleft lips and palate. *Orv Hetil*. 1996;137(28):1531-3.

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.

Fonseca EP, Resende JRV. Incidência das malformações do lábio e do palato. *Rev Fac Odont de S Paulo*. 1971;9:45-58.

Francois J, Eggermont E, Evens L, Logghe N, De Bock F. Agenesis of the corpus callosum in the median facial cleft syndrome and associated ocular malformations. *Am J Ophthalmol*. 1973;76:241-5.

Garcia-Godoy, F. Cleft lip and cleft palate in Santo Domingo. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1980;8:89-91.

Gerland G. "Über das Austerbern der Naturvolker". Leipzig: Verlag Friedrich Fleischer, 1968.

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.

Gombos F., Guida L, Meola MT, Semeraro MG. Studio epidemiologico sulle schisi del labbro e del palato nella Citta de Napoli. *Arch. Stomatol.* 1980;21(2):179-92.

Grandjean H, Larroque D, Levi S, Eurofetus Study Group. The performance of routine ultrasonographic screening of pregnancies in the Eurofetus study. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181:446-54.

Graziosi MA, Salgado MA, Castilho JC. Investigação epidemiologica em indivíduos portadores de fendas labiais e/ou palatinas. *Rev Fac Odontol São Jose dos Campos.* 2000;3:1.

Greene JC. Epidemiologic research: 1964-1967. *J Am Dent Assoc.* 1968;76:1350-6.

Gursoy MH, Gedikoglu GM, Tanyel FC. Lateral Cervical cleft: a previously unreported anomaly resulting from incomplete disappearance of the second pharyngeal (branchial) cleft. *J Pediatr Surg.* 1999;34:488.

Hafner E, Sterniste W, Scholler J, Schuchter K, Philipp K. Prenatal diagnosis of facial malformations. *Prenat Diagn.* 1997;17:51-58.

Henrichsen K. The early development of morphology and patterns of the face in the human embryo: advances in anatomy, embryology and cell biology 98. New York: Springer-Verlag; 1985.

Hobbins JC. Intrauterine Growth restriction. In: Queenan JT, Hobbins JC. Protocols for high-risk pregnancies. 3rd. Ed. Massachusetts: Blackwell Science Inc.; 1996. p. 517.

Houze de l'Aulnoit D, Ellart D, Furby F, Ghazi D, Brabant G, Delcroix M. Diagnostic échographique anténatal des fentes labiales et labio-palatines. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).1991;20:325-31.

Hunt P, Clark JD, Bruxton P et al: Segmentation, crest prespecification and the control of facial form. Eur J Oral Sci. 1998;106(Suppl):12.

Jensen BL, Kreiborg S, Dahl E, Fogh-Andersen P. Cleft lip and palate in Denmark 1976-1981: epidemiology, variability, and early somatic development. Cleft Palate J. 1988;25(3):258-69.

Johnson DD, Pretorius DH, Budorich NE, Jones MC, Lou KV, James GM, Nelson TR. Fetal lip and primary palate: Three- dimensional versus two-dimensional US. Radiology. 2000; 217:236-9.

Jones MC. Prenatal diagnosis of cleft lip and palate: experiences in Southern California. Cleft Palate Craniofac J. 1999;36:107-9.

Jones MC. Prenatal diagnosis of cleft lip and palate: detection rates accuracy of ultrasonography, associated anomalies, and strategies for counseling. *Cleft palate craniofac J*. 2002;39(2):169-73.

Jurkiewicz MJ, Krizek TJ, Mathes SJ, Ariyan S. *Plastic Surgery: Principles and practice*. St. Louis, MO: CV Mosby; 1990.

Khoury MJ, Erikson JD, Cordero JF, Mc Carth BJ. Congenital malformation and intrauterine growth retardation: a population study. *Pediatrics*. 1988;82:83.

Khoury MJ, Gomez-Farias M, Mulinare J. Does maternal cigarette smoking during pregnancy cause cleft lip and palate in offspring. *Am J Dis Child*. 1989; 143:333-7.

Krause M, Feige A. "Facing"- a preliminary parameter in diagnosis of fetal skeletal abnormalities. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 1993;53(3):186-7.

Levi S, Hyjazi Y, Schaaps JP, Defoort P, Coulon R, Buekens P. Sensitivity and specificity of routine antenatal screening for congenital anomalies by ultrasound: the Belgian multicentric study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1991;1:102-110.

Lofiego, J L. *Fissura Lábio palatina*. Rio de Janeiro: Editora Revinter; 1992. p 10-58.

Loffredo LCM, Freitas JAS, Gricolli AAG. Prevalência de fissuras orais de 1975 a 1994. *Rev Saúde Pública*. 2001;35:571-5.

Lopoo JB, Hedrick MH, Chasen S, Montgomery L, Chervenak FA, Goldstein R, Hoffman WY, Harrison MR, Longaker MT. Natural history of fetuses with cleft lip. *Plast Reconstr Surg*. 1999;103(1):34 -8.

Maes S, Demey A, Appelboom-Fondu J. Impact of ultrasound for facial cleft on mother-child relationships. *Ann N Y Acad Sci*. 1998;847:249-51.

Melnick M. Cleft lip and palate: Etiology and pathogenesis. In Kenahan DA, Rosentein SW, Dado DV (eds): *Cleft lip and Palate. A system of management*. Baltimore, MD: Williamns & Wilkins; 1990. p 3.

Menegotto BG, Salzano FM. Epidemiology of oralclefts in a large South American sample *Cleft PalateCraniofac J*. 1991;28(4):373-6.

Merz E, Weber G, Bahlmann F, Miric-Tesanic D. Application of transvaginal and abdominal three-dimensional ultrasound for the detection or exclusion of malformations of the fetal face. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1997;9:237-43.

Michailidis GD, Economides DL, Schild RL. The role of three-dimensional ultrasound in obstetrics. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2001;13:207-14.

Missouri Monthly Vital Statistics. Cleft Lip and Palate Defects. Missouri Department of Health. Center for Health Information Management and Epidemiology. Vol 34, N°1. Jefferson City, Missouri, 2000,

Modolin MLA, Kamakura L, Cerqueira EM. Classificação, etiologia, patogenia e incidência das fissuras labiopalatinas. In: Carreirão, S.; Lessa, S.; Zanini, S.A. Tratamento das fissuras labiopalatinas. 2a edição. Rio de Janeiro: Editora Revinter;1996.

Moore KL, Persaud TVN. The developing human: Clinically oriented embryology. ed 6. Philadelphia: 1998.

Nagem Filho H, Moraes N, Rocha RGF. Contribuição para o estudo da prevalência das más formações congênitas lábio-palatais na população escolar de Bauru. Rev Fac Odontol São Paulo. 1968;6(2):111-28.

Niermeyer MF, Van der Meulen JC: Genetics of craniofacial malformations. In Stricker M, Van der Meulen JC, Raphael B, Mazzola R (editors): Craniofacial malformations. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1990.

Nyberg D, Hegge F, Kramer D, Mahony B, Kropp R. Premaxillary Protusion: A sonographic clue to bilateral cleft lip and palate. J Ultrasound Med 1993;12:3315.

Nyberg D, Sickler GK, Hegge FN, Kramer DJ, Kropp RJ. Fetal cleft lip with and without cleft palate: US classification and correlation with outcome. *Radiology*. 1995;195:677-84.

Owens JR, Jones JW, Harris F. Epidemiology of facial clefting. *Arch Dis Child*. 1985;60(6):521-4.

Papadopoulos NA, Zeilhofer HF, Papadopoulos MA, Feussner H, Henke J, Kovacs L, Horch HH, Biemer E. Experimental endoscopic intrauterine surgery for craniofacial malformations such as the cleft lip and palate. *Mund Kiefer Gesichtschir*. 2003;7(2):70-5.

Pavy B, Huart J, Talandier C. Fentes labionarinaires et palatines. *Med Foet Echo & Gyn*. 1991;6:1828.

Perrotin F, de Poncheville LM, Marret H, Paillet C, Lansac J, Body G. Chromosomal defects and associated malformations in fetal cleft lip with or without cleft palate. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2001;99(1):19-24.

Perrotin F, Lardy H, Marret H, Paillet C, Lansac J, Body G. Problems posed by the diagnosis and prenatal management of facial clefts. *Rev Stomatol Chir Maxillofac*. 2001;102(3-4):143-52.

Pilu G, Reece A, Romero R, Bovicelli L, Hobbins JC. Prenatal diagnosis of craniofacial malformations with ultrasonography. *AM J Obstet Gynecol.* 1986;155:45-50.

Pfeifer G. Craniofacial abnormalities and Clefts of the lip, alveolus and palate. New York: Georg Thieme Verlag; 1991.

Pretorius DH, Nelson TR. Fetal face visualization using three-dimensional ultrasonography. *J Ultrasound Med.* 1995;14:349-56.

Sagi M, Shiloh S, Cohen T. Application of the Health Belief Model in a study on parent's intentions to utilize prenatal diagnosis of cleft lip and / or palate. *AM J Med Genet.* 1992;44:326-33.

Saltzman D, Benacerraf B, Frigoletto F. Diagnosis and manegement of facial clefts. *Am J Obstet Gynecol* 1996;2:3779.

Sharma S: Optthaproblem (Congenital nasolacrimal duct obstruction) *Can Fam Physician.* 1988;44:2085.

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.

Silva O M. A epopéia ignorada. A pessoa deficiente na historia de ontem e de hoje. São Paulo: CERDAS, 1987.

Snijders R, Sebire NJ, Psara N, Souka A, Nicolaides KH. Prevalence of fetal facial cleft at different stages of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995;6:3279.

Sohan K, Freer M, Mercer N, Soothill P, Kyel P. Prenatal detection of facial clefts. *Fetal Diagn Ther.* 2001;16(4):196-9.

Souza Freitas JA, Brosco HB, Freitas PZ. Malformações congênitas lábiopalatais: Fundamentos de reabilitação. *Revista Hospital -Administração e Saúde, São Paulo.* 1994;18(4):216.

Sperber G H: *Craniofacial embryology.* ed 4 (revised reprint). London: Buttherwort; 1993.

Stark CR, Orleans M, Haverkamp AD, Murphy J. Short- and long-term risks after exposure to diagnostic ultrasound in utero. *Obstet Gynecol.* 1984;63:194-200.

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.

Strauss RP, Davis JU. Prenatal detection and fetal surgery of clefts and craniofacial abnormalities in humans: social and ethical issues. *Cleft Palate J.* 1990;27:176-83.

Taher AA. Cleft lip and palate in Tehran. Cleft Palate Craniofac J. 1992;29(1):15-6.

Talita F. Princípios em cirurgia plástica. São Paulo: Revinter; 2002. p.307-327.

Turner GM; Twining P. The facial profile in the diagnosis of fetal abnormalities. Clin Radiol. 1993;47(6):389-95.

Vanderas AP. Incidence of cleft lip, cleft palate, and cleft lip and palate among races: a review. Cleft palate J. 1987;24(3):216-25.

Vidas Lusófonas, 2004. Citado em 15/04/ 2005. Disponível em:

http://www.vidaslusofonas.pt/amato_lusitano.htm ,

Walker SJ, Ball RH, Babcock CJ , Feldkamp MM. The association of fetal cleft lip/ cleft palate with anatomic and chromosomal abnormalities: The states-wide Utah experience. J Ultrasound Med. 2001;20:1175-80.

Wayne C, Cook K, Sairam S, Hollis B, Thilaganathan B. Sensitivity and accuracy of routine antenatal ultrasound screening for isolated facial clefts. Br J Radiol. 2002;75(895):584-9.

Wei-Liu Q. Treatment of cleft lip and cleft palate. Chin Med J. 1991;104(5):432-6.

Weiss KM, Georges E, Aguirre A, Francis JG, Ruiz R, Luna TR, Levy BM. Cleft lip/palate in Mayans of the states of Campeche, México. *Humam. Biol.* 1987;59(5):775-83.