

## Anquiloglossia em gestação múltipla

### RESUMO SIMPLES

**Introdução:** quando ocorre o desenvolvimento simultâneo no útero de dois ou mais fetos, denomina-se gestação múltipla e pode ser classificada quanto ao número de placentas (monocoriônica ou dicoriônica) e bolsas amnióticas (monoamniótica ou diamniótica). Estudos com gêmeos têm sido, tradicionalmente, usados para compreender a influência das características epigenéticas na etiologia de anomalias. Dentre as possíveis anomalias, podemos citar a anquiloglossia. Há uma escassez de estudos relacionando anquiloglossia e gestação gemelar, justificando a realização deste estudo.

**Objetivo:** determinar a prevalência da anquiloglossia em gemelares monocoriônicos diamnióticos e dicoriônicos diamnióticos e verificar a associação entre os aspectos anatomofuncionais relacionados ao frênulo lingual com o tipo de gestação. **Métodos:** estudo observacional transversal, realizado com gemelares dicoriônicos/diamnióticos e monocoriônicos/diamnióticos. A coleta foi realizada por meio da análise dos prontuários e dos resultados da Triagem Neonatal do Protocolo de Avaliação do Frênulo da Língua em Bebês, e correspondeu ao período de 2 anos (2020-2022). Critérios de exclusão: gemelares cujo par correspondente veio a óbito; gestações sem classificação ou inconclusivas; gestações monocoriônicas/monoamniótica; preenchimento incompleto ou ausência da triagem neonatal em algum dos gemelares; resultados duvidosos, bebês com anomalia craniofacial, sindrômica ou genética. Utilizou-se o pacote estatístico IBM SPSS *Statistics* em sua versão 25.0, sendo aplicado o teste Qui-quadrado, considerando-se o valor de significância de 5%. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da instituição recebendo parecer nº 5.183.474. **Resultados:** dos 332 prontuários analisados, 130 foram excluídos. Foram analisados 52 pares de gemelares dicoriônicos/diamnióticos e 49 pares monocoriônicos/diamnióticos. A prevalência geral de anquiloglossia foi de 13,40% com maior prevalência para monocoriônicos/diamnióticos, diferença estatisticamente significativa. Foi encontrada relação significativa entre os aspectos anatomofuncionais relacionados ao frênulo lingual e o tipo de gestação gemelar. **Conclusão:** gemelares monocoriônicos/diamnióticos apresentaram maior prevalência de anquiloglossia e concordância quanto aos aspectos anatomofuncionais relacionados ao frênulo lingual.

### RESUMO EXPANDIDO

**Introdução:** quando ocorre o desenvolvimento simultâneo no útero de dois ou mais fetos, denomina-se gestação múltipla<sup>1</sup>. As gestações múltiplas representam 3% de todos os nascimentos<sup>2</sup> e podem ser classificadas quanto ao número de placentas (monocoriônica ou dicoriônica) e bolsas amnióticas (monoamniótica ou diamniótica). Na gestação Dicoriônica/Diamniótica (Di/Di) cada feto tem sua própria placenta e seu próprio âmnio, não sendo idênticos e podendo apresentar sexos iguais ou discordantes. Na gestação Monocoriônica/Diamniótica (Mono/Di) os fetos compartilham uma única placenta

e cada gemelar tem seu âmnio, sendo obrigatoriamente idênticos e do mesmo sexo. E por fim, na gestação Monocoriônica/Monoamniótica (Mono/Mono) os fetos compartilham uma única placenta e um único âmnio, sendo obrigatoriamente idênticos e do mesmo sexo<sup>3</sup>. Estudos com gêmeos têm sido, tradicionalmente, usados para compreender a influência das características epigenéticas na etiologia de anomalias<sup>4</sup>. Dentre as possíveis anomalias, podemos citar a anquiloglossia, definida como uma condição congênita que ocorre quando tecidos embriológicos remanescentes, que não sofreram apoptose durante o desenvolvimento embrionário, restringem os movimentos da língua<sup>5</sup>. Essa anomalia tem um traço hereditário autossômico dominante com penetrância incompleta<sup>6-8</sup>, entretanto, há uma escassez de estudos relacionando anquiloglossia e gestação gemelar, justificando a realização deste estudo.

**Objetivo:** determinar a prevalência da anquiloglossia em gemelares monocoriônicos diamnióticos e dicoriônicos diamnióticos e verificar a associação entre os aspectos anatomofuncionais relacionados ao frênulo lingual com o tipo de gestação. **Métodos:** estudo observacional transversal, realizado com gemelares Di/Di e Mono/Di. A coleta foi realizada por meio da análise dos prontuários e dos resultados obtidos por meio da aplicação da Triagem Neonatal do Protocolo de Avaliação do Frênulo da Língua em Bebês, no período de janeiro de 2020 a janeiro de 2022. Como critérios de exclusão foram considerados: gemelares cujo par correspondente veio a óbito no nascimento ou durante o período de internação hospitalar; gestações sem classificação ou inconclusivas quanto ao tipo da corionicidade e amnionicidade; gestações monocoriônicas/monoamniótica (devido à baixa incidência); preenchimento incompleto ou ausência da triagem neonatal no prontuário; ausência da triagem neonatal em algum dos gemelares; resultados duvidosos da triagem (escores entre 5 e 6), bem como bebês que apresentavam alguma anomalia craniofacial, sindrômica ou genética. Para as classificações das gestações gemelares foram considerados o laudo da ultrassonografia obstétrica, assim como a confirmação na descrição do parto presente no prontuário. As gestações foram classificadas como: Mono/Di e Di/Di. Neste estudo todos os recém-nascidos foram avaliados por meio da Triagem Neonatal do Protocolo de Avaliação do Frênulo da Língua em Bebês<sup>9</sup>. A triagem é composta por sete itens que avaliam os aspectos anatomofuncionais relacionados ao frênulo lingual, sendo eles: postura dos lábios em repouso; tendência do posicionamento da língua durante o choro; forma da ponta da língua quando elevada durante o choro ou manobra de elevação; possibilidade de visualização do frênulo da língua; espessura do frênulo, bem como sua fixação na face sublingual (ventral) da língua e no assoalho da boca. Cada subitem possui escores em que o somatório ao final possibilita o fechamento do diagnóstico de anquiloglossia. Quando a soma dos itens avaliados for igual ou menor a 4, considera-se normal; entre 5 e 6, duvidoso, com necessidade de reavaliação quando o bebê completar 30 dias de vida, e 7 ou mais é considerado alterado, mostrando que o frênulo lingual restringe os movimentos da língua. Para análise dos dados utilizou-se o pacote estatístico IBM SPSS *Statistics (Statistical Package for the Social Sciences)* em sua versão 25.0, sendo aplicado o teste Qui-quadrado, considerando-se o valor de significância de 5%. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da instituição recebendo parecer nº 5.183.474. **Resultados:** dos 332 prontuários analisados, 130 foram excluídos após aplicação dos critérios de exclusão (6 pares sem classificação e/ou inconclusivos quanto ao tipo da

corionicidade e amnionicidade, 1 par veio a óbito, em 7 pares um dos gemelares veio a óbito, em 14 pares um dos gemelares estava sem triagem, 32 pares ambos estavam sem triagem, em 2 pares um dos gemelares tinha resultado duvidoso e 3 pares tinham classificação mono/mono). Assim, neste estudo foram analisados 202 prontuários referentes a 101 pares de recém-nascidos gemelares, dos quais 52 pares eram Di/Di (n=104) e 49 pares Mono/Di (n=98). A prevalência geral de anquiloglossia neste estudo foi de 13,40% independentemente do tipo de gestação. Houve diferença estatisticamente significativa quando comparada a presença ou ausência da anquiloglossia em gemelares Mono/Di e Di/Di ( $p = 0,001$ ), com maior prevalência dessa anomalia em gemelares Mono/Di (21,40%). Quando comparados os gemelares Mono/Di, houve uma maior concordância dos aspectos relacionados ao frênulo lingual (61,2%). Por outro lado, na comparação entre os gemelares Di/Di houve maior discordância (53,8%) desses aspectos, demonstrando uma associação estatisticamente significativa ( $p=0,032$ ). **Discussão:** no Brasil, não há estimativas oficiais sobre a taxa de natalidade de gêmeos, embora um estudo realizado em 75 países, incluindo países da América Latina<sup>10</sup>, estimou uma taxa de 9 gemelares para cada 1000 nascimentos. Em contrapartida, outro estudo realizado na cidade de São Paulo encontrou uma taxa média geral de nascimentos gemelares de 11,96%, porém essas taxas de geminação não correspondem à realidade nacional<sup>11</sup>. Os estudos envolvendo gemelares são relevantes para mapear a importância do papel da genética na presença de anomalias, bem como, para determinar a prevalência dessas anomalias de origem genética em indivíduos que compartilham os mesmos genes<sup>12</sup>. Nas bases de dados pesquisadas, não foram encontrados estudos sobre anquiloglossia em gemelares, o que comprova o ineditismo deste estudo. Uma pesquisa realizada na Nigéria<sup>13</sup> avaliou 33.659 recém-nascidos dos quais 1.453 eram gemelares, e relatou que a ocorrência de anquiloglossia foi a anomalia mais comum relacionada a defeitos do sistema gastrointestinal nos gêmeos do estudo. Porém, as características anatomofuncionais relacionadas ao frênulo lingual, bem como a classificação quanto ao tipo de gestação gemelar não foram descritas. A prevalência geral da anquiloglossia nesta pesquisa foi de 13,40%, sendo encontrado mais casos em gemelares Mono/Di (21,40%). A prevalência da anomalia em recém-nascidos de gestação única já é bem descrita em estudos nacionais<sup>14-16</sup> e internacionais<sup>17-21</sup>, com variação entre 7,1% e 22,54% corroborando o percentual encontrado nesta pesquisa. A literatura refere que gêmeos monocoriônicos apresentam maiores riscos de desenvolverem anomalias congênitas e/ou estruturais, incluindo os sistemas nervoso e urinário, seguido do musculoesquelético e do circulatório. Pesquisas apontam a possível associação do gene T-box transcription factor 22 (TBX22)<sup>22,23</sup> e SRY (sex determining region Y)-box 2 (Sox2)<sup>24</sup> com a anquiloglossia, sendo considerada uma anomalia de origem cromossômica; portanto, deveria se expressar em ambos os gemelares devido à monozigosidade. Entretanto, os resultados encontrados nesse estudo diferem das discussões apresentadas em outras pesquisas, que relatam discordâncias entre gêmeos monocoriônicos<sup>25,26</sup>. A causa dessas diferenças fenotípicas entre gêmeos monozigóticos é desconhecida, sendo atribuídas a fatores ambientais indefinidos<sup>27</sup>. A semelhança da anatomia da língua em gemelares já foi descrita em um estudo<sup>28</sup> que comparou as características anatômicas da língua em gemelares monozigóticos e dizigóticos, a fim de determinar se as línguas, como qualquer

outra estrutura anatômica, poderiam ser usadas para prever, de forma confiável, o parentesco. Como metodologia foi realizado o pareamento de fotografias da língua dos participantes. Os autores relataram que gêmeos monozigóticos apresentam alta semelhança na morfologia da língua quando comparados com os gêmeos dizigóticos, embora os aspectos relacionados ao frênulo lingual não tenham sido considerados. Como limitações deste estudo, podemos citar a falta da cariotipagem dos participantes, de maneira a confirmar a zigosidade para a diferenciação dos gêmeos monozigóticos e dizigóticos. **Conclusão:** este estudo mostrou que gemelares monocoriônicos/diamnióticos apresentam maior prevalência de anquiloglossia, apresentando concordância entre os aspectos anatomofuncionais relacionados ao frênulo lingual.

## Referências

1. Carvajal J, Ralph C. Manual de obstetricia y ginecologia. IX ed. Chile: Pontificia Universidad Católica de Chile; 2020. p. 305.
2. Aviram A, Lipworth H, Asztalos EV, et al. Delivery of monozygotic twins: lessons learned from the Twin Birth Study. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(6):916.e1-916.e9.
3. Liao A, Biancolin SE. Gestação Gemelar. In: Urbanetz AA. *Ginecologia e Obstetrícia Febrasgo para o Médico Residente.* 2. ed. Barueri (SP): Manole; 2021. p. 1068-69.
4. Silva MJ, Kilpatrick NM, Craig JM, et al. Etiology of Hypomineralized Second Primary Molars: A Prospective Twin Study. *J Dent Res.* 2019;98(1):77-83.
5. Knox I. Tongue tie and frenotomy in the breastfeeding newborn. *NeoReviews.* 2010;11(9):513-9.
6. Morowati S, Yasini M, Ranjbar R, Peivandi AA, Ghadami M. Familial ankyloglossia (tongue-tie): a case report. *Acta Med Iran.* 2010;48(2):123-4.
7. Klockars T, Kytönen S, Ellonen P. TBX22 and tongue-tie. *Cleft Palate Craniofac J.* 2012;49(3):378-9.
8. Sari LNI, Auerkari EI. Molecular Genetics and Epigenetics of Ankyloglossia. *Advances in Health Sciences Research.* 2018;4:103-15.
9. Martinelli RLC, Marchesan IQ, Lauris JR, Honorio HM, Gusmão RJ, Berretin-Felix G. Validity and reliability of the neonatal tongue screening test. *Rev. CEFAC.* 2016;18(6):1323-31.
10. Smits, J, Monden, C. Twinning across the Developing World. *PLoS One.* 2011;6(9):e25239.
11. Otta E, Fernandes ES, Acquaviva TG, Lucci TK, Kiehl LC, Varella MA, Segal NL, Valentova JV. Twinning and multiple birth rates according to maternal age in the city of São Paulo, Brazil: 2003–2014. *Twin Res Hum Genet.* 2016;19(6):679-686.
12. Skov J, Eriksson D, Kuja-Halkola R, Höijer J, Gudbjörnsdóttir S, Svensson AM, Magnusson PKE, Ludvigsson JF, Kämpe O, Bensing S. Co-aggregation and heritability of organ-specific autoimmunity: a population-based twin study. *Eur J Endocrinol.* 2020 May;182(5):473-480.

13. Sunday-Adeoye I, Okonta PI, Egwuatu VE. Congenital malformations in singleton and twin births in rural Nigeria. *Niger Postgrad Med J.* 2007;14(4):277-80.
14. Fraga MRBA, Barreto KA, Lira TCB, Menezes VA. Is the occurrence of ankyloglossia in newborns associated with breastfeeding difficulties? *Breastfeed med.* 2020;15(2):96-102.
15. Dutra MRP, Araújo AGF, Xavier CCS, Holanda NSO, Lima JCS, Pereira SA. Quality indicators of hearing screening and evaluation of neonatal lingual frenulum. *CoDAS* 2020;32(3):e20180179.
16. Martinelli RLC, Marchesan IQ, Berretin-Felix G. Lingual frenulum evaluation protocol for infants: relationship between anatomic and functional aspects. *Rev. CEFAC.* 2013;15(3):599-610.
17. Puapornpong P, Raungrongmorakot K, Mahasitthiwat V, Ketsuwan S. Comparisons of the latching on between newborns with tongue-tie and normal newborns. *J Med Assoc Thai.* 2014;97(3):255-9.
18. Ellehaug E, Jensen JS, Grønhoj C, Hjuler T. Trends of ankyloglossia and lingual frenotomy in hospital settings among children in Denmark. *Dan med j.* 2020; 67(5):1-4.
19. Power RF, Murphy JF. Tongue-tie and frenotomy in infants with breastfeeding difficulties: achieving a balance. *Arch Dis Child.* 2015;100(5):489-94.
20. Jiménez DG, Costa Romero M, Riaño Galán I, González Martínez MT, Rodríguez Pando MC, Lobete Prieto C. Prevalence of ankyloglossia in newborns In Asturias (Spain). *An Pediatr (Barc).* 2014;81(2):115-9.
21. Ballard JL, Auer CE, Khoury JC. Ankyloglossia: assessment, incidence, and effect of frenuloplasty on the breastfeeding dyad. *Pediatrics.* 2002;110(5):e63.
22. Pauws E, Moore GE, Stanier P. A functional haplotype variant in the TBX22 promoter is associated with cleft palate and ankyloglossia. *J Med Genet.* 2009 Aug;46(8):555-61.
23. Kantaputra PN, Paramee M, Kaewkhampa A, Hoshino A, Lees M, McEntagart M, Masrour N, Moore GE, Pauws E, Stanier P. Cleft lip with cleft palate, ankyloglossia, and hypodontia are associated with TBX22 mutations. *J Dent Res.* 2011;90(4):450-5
24. Sweat YY, Sweat M, Yu W, Sanz-Navarro M, Zhang L, Sun Z, Eliason S, Klein OD, Michon F, Chen Z, Amendt BA. Sox2 Controls Periderm and Rugae Development to Inhibit Oral Adhesions. *J Dent Res.* 2020;99(12):1397-1405.
25. Lyu G, Zhang C, Ling T, Liu R, Zong L, Guan Y, Huang X, Sun L, Zhang L, Li C, Nie Y, Tao W. Genome and epigenome analysis of monozygotic twins discordant for congenital heart disease. *BMC Genomics.* 2018 Jun 4;19(1):428
26. Imany-Shakibai H, Yin O, Russell MR, Sklansky M, Satou G, Afshar Y. Discordant congenital heart defects in monozygotic twins: Risk factors and proposed pathophysiology. *PLoS One.* 2021 May 6;16(5):e0251160
27. Xu Y, Li T, Pu T, Cao R, Long F, Chen S, Sun K, Xu R. Copy Number Variants and Exome Sequencing Analysis in Six Pairs of Chinese Monozygotic Twins Discordant for Congenital Heart Disease. *Twin Res Hum Genet.* 2017 Dec;20(6):521-532.

28. Young JI, Slifer S, Hecht JT, Blanton SH. DNA Methylation Variation Is Identified in Monozygotic Twins Discordant for Non-syndromic Cleft Lip and Palate. *Front Cell Dev Biol.* 2021 May 12;9:656865.