

MARSHALL ÍTALO BARROS FONTES

**CARACTERIZAÇÃO DE ASPECTOS RELEVANTES PARA
A AVALIAÇÃO GENÉTICO-CLÍNICA DE PORTADORES DE
FENDAS OROFACIAIS EM ALAGOAS**

CAMPINAS

Unicamp

2011



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

Faculdade de Ciências Médicas

**CARACTERIZAÇÃO DE ASPECTOS RELEVANTES PARA
A AVALIAÇÃO GENÉTICO-CLÍNICA DE PORTADORES DE
FENDAS OROFACIAIS EM ALAGOAS**

MARSHALL ÍTALO BARROS FONTES

Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas, área de concentração em Genética Médica, sob orientação da Profa. Dra. Vera Lúcia Gil da Silva Lopes

CAMPINAS, 2011

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR
ROSANA EVANGELISTA PODEROSO – CRB8/6652 - BIBLIOTECA DA FACULDADE
DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP

F737c Fontes, Marshall Ítalo Barros, 1970 -
Caracterização de aspectos relevantes para a
avaliação genético-clínica de portadores de fendas
orofaciais em Alagoas. / Marshall Ítalo Barros Fontes. --
Campinas, SP : [s.n.], 2011.

Orientador : Vera Lúcia Gil da Silva Lopes
Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual de
Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Fenda labial. 2. Fenda palatina. 3. Genética
Médica. 4. Saúde pública. I. Lopes, Vera Lúcia Gil da
Silva. II. Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em inglês: Description of relevant aspects for genetic evaluation of patients with
orofacial clefts in Alagoas

Palavra-chave em inglês:

Cleft lip

Cleft palate

Medical genetics

Health care

Área de Concentração: Genética Médica

Titulação: Mestre em Ciências Médicas

Banca examinadora:

Vera Lúcia Gil da Silva Lopes [Orientador]

Gabriela Ferraz Leal

Maria de Lurdes Zanolli

Data da defesa: 20-05-2011

Programa de Pós-Graduação: Faculdade de Ciências Médicas

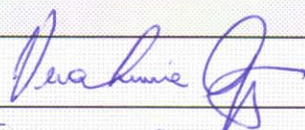
Banca examinadora da Dissertação de Mestrado

Marshall Italo Barros Fontes

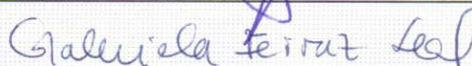
Orientador(a): Profa. Dra. Vera Lúcia Gil da Silva Lopes

Membros:

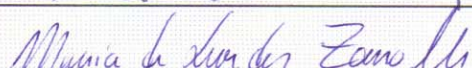
1. Profa. Dra. Vera Lúcia Gil da Silva Lopes -



2. Profa. Dra. Gabriela Ferraz Leal -



3. Profa. Dra. Maria de Lurdes Zanolli -



Curso de pós-graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 20/05/2011

Ao Carlos Guilherme Gaelzer Porciuncula,
pelo referencial, atitude professoral e
estoicismo singulares que
permitiram meu despertar para a docência,
imbuído por raras descobertas e aprendizado constantes.

À Isabella Lopes Monlleó
por sua participação, sempre positiva,
em meu crescimento pessoal, acadêmico e profissional;
com quem tenho a satisfação de ter partilhado
aquelas mesmas descobertas e aprendizado.

Ao Grupo de Estudo de Genética Médica,
por sua intensa fecundidade.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Profa. Dra. Vera Lúcia Gil da Silva Lopes por possibilitar a concretização deste crescimento pessoal e profissional, pela afeição, hospitalidade e confiança demonstradas em todo o processo.

À Isabella Lopes Monlléo pela incondicional e fundamental contribuição a este trabalho, antes e durante a sua realização.

Ao Fernando Sávio Miranda Romariz, Pablo Antonio Rodrigues Leon e Michelle Rodrigues Jepes por todo carinho, amizade e cumplicidade presentes em nossas vidas.

Aos professores Carlos Guilherme Gaelzer Porciuncula, Isabella Lopes Monlléo e Eneida Lipinski Figueiredo pela ética, austeridade, carinho, amizade e singularidade do grupo que constituímos.

Aos meus familiares, por aquilo que nos une e pelo que somos e pela intensidade e envolvimento presente em nossas vidas interligadas.

Ao Henry Noberto por sua amizade e ímpar espirituosidade.

Aos colegas da pós-graduação, particularmente os da FM222, pelo dia-a-dia compartilhado e coleguismo alcançado apesar do diminuto espaço de tempo.

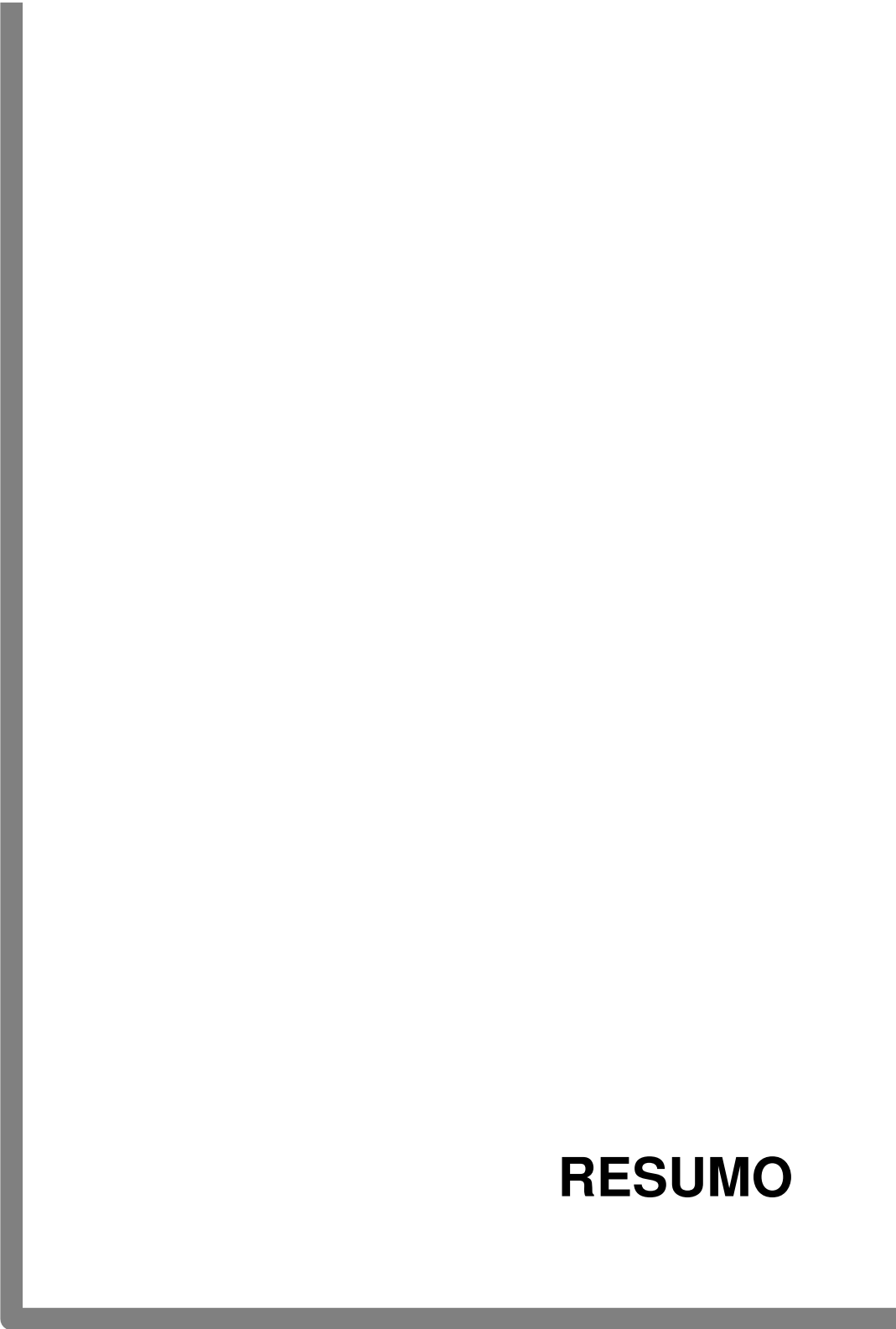
Aos caros amigos do Laboratório de Citogenética Humana da Unicamp, Társis Antônio Paiva Vieira, Nilma Lúcia Viguetti Campos e Ilária Cristina Scardioli, pela convivência, atenção e por viabilizarem a realização dos exames citogenéticos dos pacientes que compõem a amostra deste estudo, somados aos ensinamentos a mim disponibilizados durante todo o tempo em que lá estive.

A Roberto José Negrão Nogueira pela amizade, atenção, amenidades e pelas várias conversas agradáveis.

Às funcionárias do Departamento de Genética Médica da Unicamp, Maria Claudia Furlan e Rosana Lugli, pela prestimosidade e disponibilidade.

A minha querida esposa, Zodja Sidney do Rego Barros, por dividir sua vida comigo e permitir construir uma única em conjunto. Pelas presenças e ausências, pela cumplicidade vivenciada em momentos magníficos e em outros nem tanto.

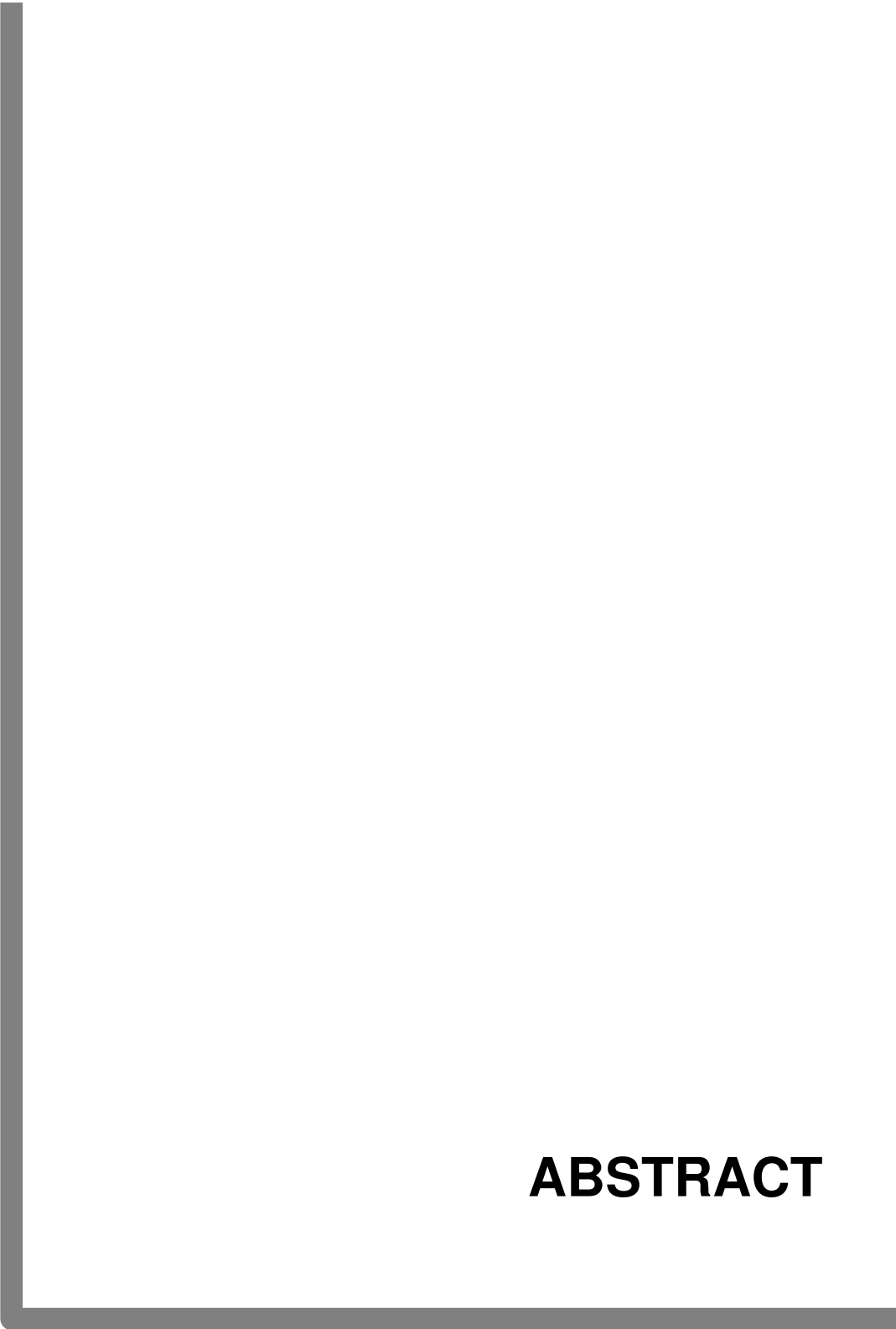
Ao CNPq, FAPEAL e FAPESP pelo apoio financeiro.



RESUMO

As fendas orofaciais (FOF) têm prevalência mundial em torno de 1:600 nascidos-vivos. Trata-se de um grupo heterogêneo, com significativa associação a comorbidades e que demanda assistência multiprofissional, integral e especializada. No Brasil, embora exista a Rede de Referência no Tratamento de Deformidades Craniofaciais (RRTDCF), com atuação na esfera de alta complexidade, não existem propostas para os demais níveis de atenção no Sistema Único de Saúde (SUS). O presente estudo representa uma abordagem pioneira em Alagoas, com o objetivo de contribuir para a atenção em genética de portadores de fendas orofaciais no estado, por meio do reconhecimento das características clínicas e genéticas de seus portadores. Os dados foram coletados entre setembro de 2009 e fevereiro de 2011, por meio de protocolo validado. A casuística foi composta por 104 indivíduos (M1,1:F1). Apenas 11,5% dos pacientes tinham idade inferior a um ano. Do total da amostra, 38/104 (36,5%) ainda necessitam de cirurgia primária para correção da FOF e, destes, 15/38 (39,5%) apresentam idade superior a 2 anos. Quanto ao tipo de FOF, 61,5% apresentavam fenda labiopalatal, 23,1%, fenda labial e 15,4%, fenda palatal. Setenta e cinco por cento dos casos eram de FOF isolada e 25,0%, de FOF síndromicas. Os defeitos *major* acometiam os sistemas nervoso central, cardiovascular e esquelético. A taxa de consanguinidade parental foi 9,7% e de recorrência familiar, 28,7%. Houve associação preferencial entre deficiência mental e FOF síndromica ($p=0,003$). Os resultados retratam a realidade local, relativos ao diagnóstico e ao tratamento de FOF. As características clínicas apresentadas foram similares às descritas na literatura. Detectou-se acesso tardio à cirurgia e avaliação genético-clínica de parte significativa da amostra. Esses resultados poderão ser aplicados na estruturação da atenção à saúde de pessoas com FOF no SUS, de acordo com as necessidades de saúde específicas da população de Alagoas.

Palavras-chave: fenda labial, fenda palatina, genética médica, saúde pública.



ABSTRACT

Introduction: Orofacial clefts (OC) occur in approximately 1/600 newborns babies worldwide and are among the most common birth defects. Multidisciplinary, team-based, coordinated and family-centered healthcare is accepted as the state of the art in this field. Public healthcare for patients with orofacial clefts was structured in 1998 in Brazil through 21 units arranged as a network unevenly distributed. Alagoas is a poor state located in the Northeast region of the country in which there is not specialized center for care of patients with OC. **Aim:** to describe demographic and clinical-genetic characteristics as a subside to structure healthcare for patients with OC in Alagoas. **Methods:** All patients were systematically seen by two clinical geneticists using a pretested protocol from September 2009 to February 2011. Conventional and molecular cytogenetic analyses were performed in selected patients. Fisher Test was used for statistics with $p\text{-value} < 0.05$. **Results:** majority of patients were males, country side residents, with isolated cleft lip with cleft palate. Ages ranged between 0-37 years. Thirty six percent had never undergone surgery while 100% had never attended to genetic evaluation. Isolated cleft was diagnosed in 75%, syndromes in 14.4%, multiple congenital defects in 9.6% cases and additive randomic defects in 1.0%. Organs systems most affected by *major* defects were central nervous, cardiovascular and skeletal systems. Recurrence and parental consanguinity were, respectively, 28.7% and 9.7%. Twenty-three individuals without cleft surgery were registered for multidisciplinary treatment. **Conclusions:** Clinical-genetic characteristics corroborate the literature. Findings revealed high levels of unmet medical needs and provided an evidence base for health care planning.

Key-words: cleft lip; cleft palate; medical genetics, health care.

LISTA DE ABREVIATURAS

ACF	Anomalia Craniofacial
CID 10	Classificação Internacional de Doenças, 10ª edição
DAR	Defeitos aditivos randômicos
DATASUS/MS	Departamento de Informática/Ministério da Saúde
DCF	Defeitos craniofaciais
DCM	Defeitos congênitos múltiplos
ECLAMC	Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas
EUROCLEFT	Standards of Care for Cleft lip and Palate in Europe
FISH	Fluorescent <i>in situ</i> Hibridization
FLP	Fenda labial com fenda palatina
FL/P	Fenda labial com ou sem fenda palatina
FL	Fenda labial
FOF	Fenda orofacial
FP	Fenda palatina
ICBDSR	International Clearinghouse for Birth Defects and Surveillance and Research

IDCFA	International Database on Craniofacial Anomalies
MLPA	Multiplex ligation-dependent probe amplification
OMS	Organização Mundial de Saúde
OMIM	On-line Mendelian Inheritance In Man
PCFB	Projeto Crânio-Face Brasil
RRTDCF	Rede de Referência no Tratamento de Deformidades Craniofaciais
SGC/HUPAA/Ufal	Serviço de Genética Clínica do Hospital Universitário da Universidade Federal de Alagoas (Maceió/AL)
SUS	Sistema Único de Saúde

	Pág.
Tabela 1- Distribuição dos casos de fenda orofacial sindrômica de acordo com a etiologia, o diagnóstico e o tipo de fenda na presente amostra.....	83

LISTA DE GRÁFICOS

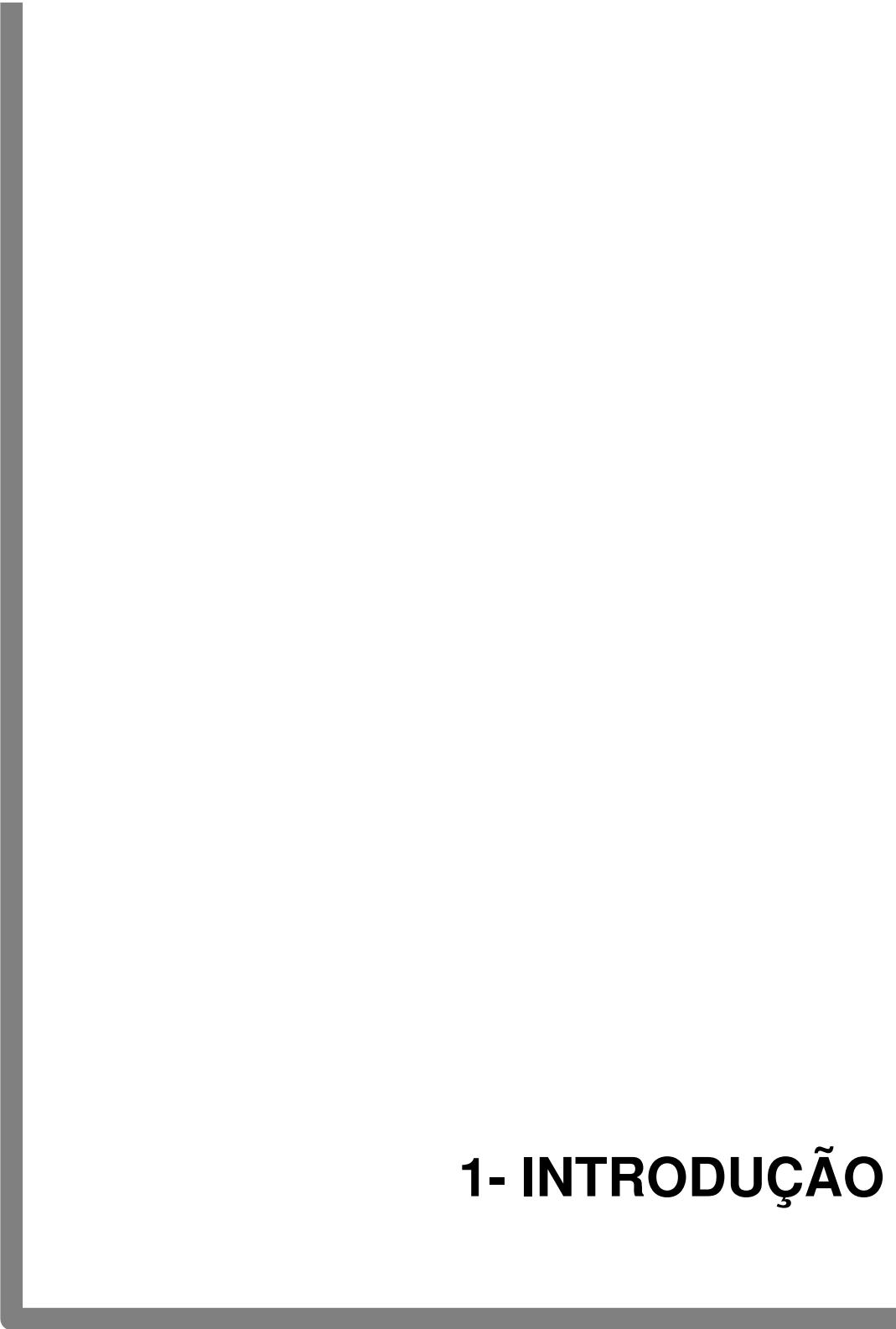
	Pág.
Gráfico 1- Distribuição dos pacientes da presente amostra, por faixa etária, em anos.....	79
Gráfico 2- Distribuição dos pacientes por tipo de fenda orofacial na presente amostra.....	81
Gráfico 3- Distribuição dos pacientes segundo a classificação clínica da fenda orofacial na presente amostra.....	81
Gráfico 4- Distribuição das fendas orofaciais sindrômicas na presente amostra conforme agrupamento em síndrome, defeitos congênitos múltiplos e defeitos aditivos randômicos.....	82
Gráfico 5- Distribuição dos defeitos <i>major</i> de acordo com o sistema orgânico acometido na presente amostra.....	84
Gráfico 6- Distribuição das fendas labiais, com ou sem fenda de palato (FL/P), de acordo com a gravidade fenotípica (do mais leve para o mais grave) na presente amostra.....	86
Gráfico 7- Distribuição das fendas labiais unilaterais, com ou sem fenda de palato (FL/P), de acordo com o lado afetado na presente amostra.....	87

LISTA DE QUADRO

	Pág.
Quadro 1 - Nomenclatura e definições clínicas adotadas pela ICBDSR 2007.....	53

	Pág.
RESUMO.....	xiii
ABSTRACT.....	xvii
1- INTRODUÇÃO.....	35
2- REVISÃO DA LITERATURA.....	39
2.1- Aspectos epidemiológicos das fendas orofaciais.....	41
2.2- Aspectos embriológicos das fendas orofaciais.....	42
2.3- Aspectos etiológicos das fendas orofaciais.....	44
2.3.1- Genes envolvidos na determinação das fendas orofaciais.....	45
2.4- Classificação das fendas orofaciais.....	46
2.4.1- Fenda de lábio com ou sem fenda de palato.....	48
2.4.2- Fenda de palato.....	50
2.4.3- Fendas orofaciais isoladas e sindrômicas.....	52
2.5- Atenção a portadores de FOF.....	57
2.5.1- Prevenção primária das fendas orofaciais.....	58
2.5.2- Atenção a portadores de FOF no Brasil.....	59
2.5.3- Atenção a portadores de defeitos congênitos e FOF em Alagoas.....	61

3- OBJETIVOS.....	63
3.1- Objetivo geral.....	65
3.2- Objetivos específicos.....	65
4- JUSTIFICATIVA.....	67
5- CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	71
5.1- Sujeitos.....	73
5.2- Coleta de dados.....	73
5.3- Análise dos dados.....	74
6- RESULTADOS.....	77
6.1- Características demográficas.....	79
6.2- Perfil genético-clínico.....	80
7- DISCUSSÃO.....	89
7.1- Características demográficas.....	91
7.2- Perfil genético-clínico.....	92
8- CONCLUSÕES.....	99
9- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	103
10- Anexos.....	113
10.1- Anexo 1-	115
10.2- Anexo 2-	121



1- INTRODUÇÃO

Historicamente, o atendimento de indivíduos com distúrbios genéticos em Alagoas iniciou-se em 1984, no Departamento de Biologia da Universidade Federal de Alagoas (UFAL). Em 1996, passou a ser realizado também na Escola de Ciências Médicas (ECMAL), hoje Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (Uncisal). No mesmo ano, o atendimento na UFAL transferiu-se para o Hospital Universitário Prof. Alberto Antunes (HUPAA/UFAL), onde foi criado o Serviço de Genética Clínica (SGC).

Na UFAL, entre 1984 e 2003, os atendimentos clínicos eram vinculados ao ensino nas disciplinas de genética do curso de medicina e, portanto, obedeciam ao calendário acadêmico. O caráter assistencial propriamente dito era feito eventualmente, forma ainda mantida na Uncisal, que, em 2001, ampliou o atendimento com a oferta da disciplina de genética aos cursos de Fonoaudiologia, Fisioterapia e Terapia Ocupacional.

Em 2003, o SGC foi efetivado pelo HUPAA/UFAL com a criação do cargo de médico geneticista e contratação de especialista. Assim, o SGC/HUPAA/UFAL, de forma pioneira, passou a ser o único serviço de genética em Alagoas com atendimento à livre demanda na rede SUS.

Até então, não existia laboratório - público ou privado - para apoio diagnóstico em citogenética, como também, o número de atendimentos, em geral, parecia ser aquém da real necessidade local, não sendo possível, desse modo, demonstrar de maneira precisa as legítimas necessidades dos portadores de defeitos congênitos, por falta de registro epidemiológico geral.

As fendas orofaciais (FOF) estão entre os defeitos congênitos mais prevalentes, ocorrendo em cerca de 1:600 nascidos-vivos^(1,2,3). Trata-se de um grupo heterogêneo e complexo de defeitos do desenvolvimento embrionário decorrentes de alterações da diferenciação celular e/ou da fusão dos processos faciais e/ou palatinos⁽⁴⁾.

A etiologia mais comum é multifatorial, resultante da interação entre genes e fatores ambientais como tabagismo e tipo de dieta. Outros mecanismos etiológicos como as anomalias cromossômicas, as mutações gênicas e os efeitos

teratogênicos também são descritos^(2,5,6,7). A taxa de comorbidades e de mortalidade infantil entre crianças com FOF é significativa, especialmente quando há outras malformações associadas^(8,9,10).

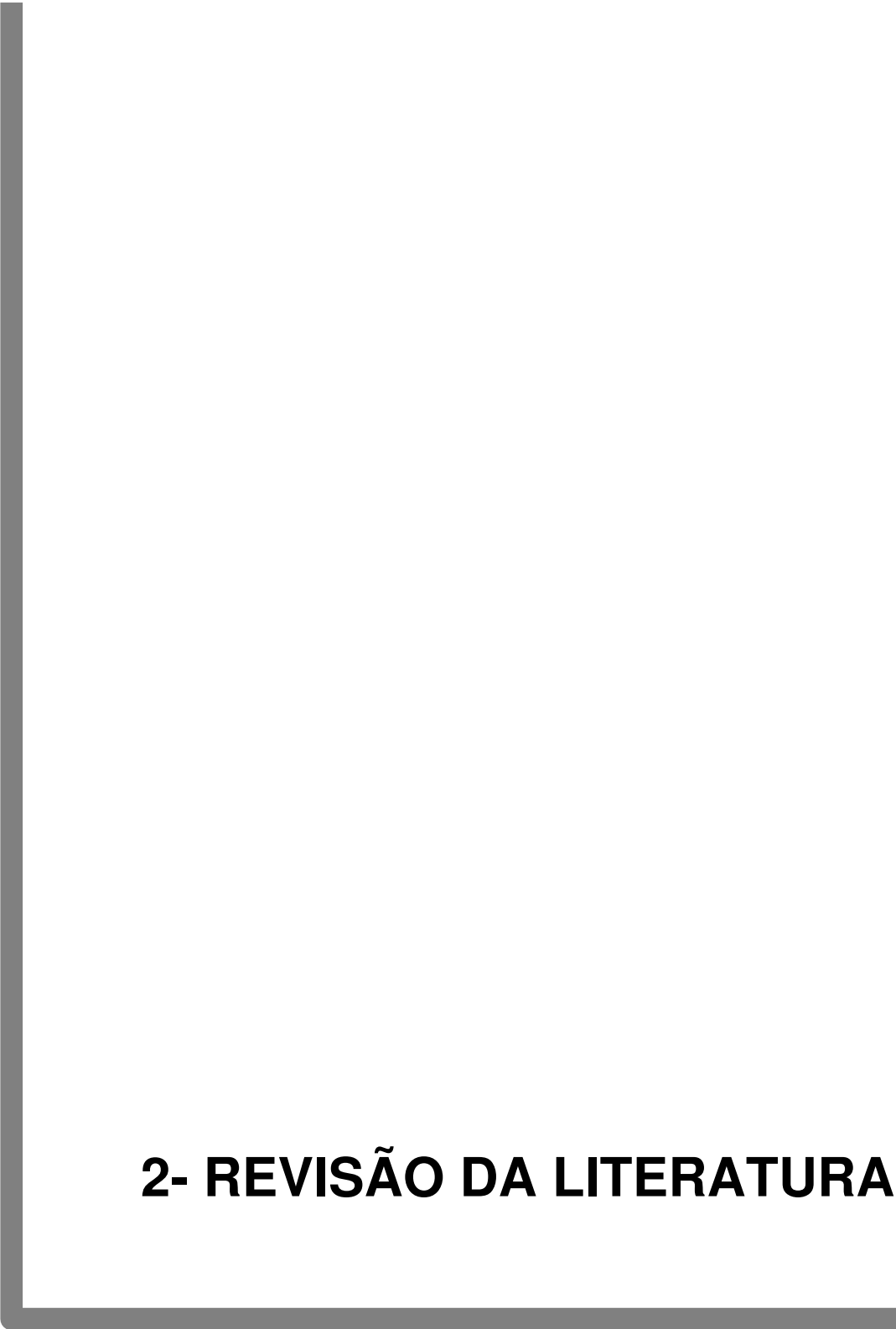
Além da significativa prevalência e da significativa morbimortalidade, o tratamento das FOF é multiprofissional, prolongado e oneroso, o que levou a OMS a considerá-las um problema de saúde pública⁽²⁾.

No Brasil, iniciativas públicas para o tratamento de portadores de anomalias craniofaciais começaram há menos de duas décadas. Em 1998, foi criada a Rede de Referência no Tratamento de Deformidades Craniofaciais (RRTDCF), sendo esta a primeira medida de ordenação da atenção de alta complexidade nesta área^(11,12).

De iniciativa não governamental, foi criado em 2003 o Projeto Crânio-face Brasil (PCFB), sediado no Departamento de Genética Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp (DGM/FCM/Unicamp). De caráter interinstitucional e multidisciplinar, este foi concebido com base nas diretrizes da OMS para defeitos craniofaciais e tem como objetivo geral contribuir para a melhoria da atenção à saúde de portadores de FOF no Brasil. Este Projeto desenvolve pesquisas relacionadas a aspectos de saúde pública, caracterização clínica e laboratorial, além de propostas de educação em saúde.

Dentro deste contexto, iniciei minha participação efetiva neste projeto em 2006, quando assumi a responsabilidade de coordenar o Laboratório de Citogenética Humana da Uncisal. Este laboratório público, pioneiro no estado de Alagoas, foi parte do projeto “Proposta para a Inserção da Genética Clínica na Atenção a Indivíduos com Anomalias Craniofaciais no Sistema Único de Saúde”, coordenado pela Profa. Dra. Vera Lúcia Gil da Silva Lopes, minha Orientadora, e do qual minha colega, Profa. Dra. Isabella Lopes Monlléo, participa desde o início.

A contextualização deste trabalho procurou mostrar a importância local deste estudo e a preocupação destes pesquisadores em estabelecer, dentro da realidade assistencial de Alagoas, atendimento apropriado e de acordo com os atuais princípios do serviço público de saúde brasileiro.



2- REVISÃO DA LITERATURA

2.1 - Aspectos epidemiológicos das fendas orofaciais

As fendas orofaciais não sindrômicas (FOF) representam um grupo heterogêneo de distúrbios que acometem os lábios e a cavidade oral⁽³⁾. A ocorrência de FOF ocasiona efeitos negativos sobre a fala, audição, aparência e cognição, podendo levar ao comprometimento permanente da saúde e integração social do portador⁽³⁾.

As FOF compreendem fendas de lábio com ou sem fenda de palato (FL/P), uni ou bilaterais, e as fendas de palato isoladas (FP). Esses defeitos têm prevalência variável segundo a composição étnica e a origem geográfica da população. Em perspectiva mundial, acometem um em cada 600 recém-nascidos. Isto significa o nascimento de um portador deste defeito a cada 2,5 minutos, no mundo^(1,2,7).

Comparadas a outros defeitos congênitos, FL/P e FP isolada demonstram altas taxas de recorrência familiar⁽⁷⁾. São fenótipos geneticamente determinados, com padrões distintos e que segregam juntos nas mesmas famílias apenas ocasionalmente. As FP isoladas são menos prevalentes, com aproximadamente 1/1.500-2.000 nascimentos em caucasianos, enquanto as FL/P apresentam 1-2/1000 nascimentos. Diferentemente da FP, a prevalência da FL/P demonstra importantes variações em diferentes grupos étnicos. As maiores taxas são observadas em populações de asiáticos e índios americanos, e as menores taxas são encontradas em grupos africanos. Associação preferencial do sexo masculino com FL/P e do sexo feminino com FP são também observadas^(3,6).

As FOF representam um significativo ônus para a saúde pública em termos de custos médicos a curto e longo prazos, bem como em termos do impacto social para os pacientes e suas famílias. Os pacientes experimentam dificuldades de alimentação durante a infância, desenvolvendo, posteriormente, distúrbios relacionados à articulação da fala, à audição, além de problemas odontológicos. Em decorrência de seu aspecto facial dismórfico, apresentam

grande potencial para desenvolver sequelas e desajustes sociais e psicológicos ao longo da vida. As FOF também parecem estar associadas a um maior risco de câncer tardio e um aumento global da mortalidade na idade adulta. Os resultados levantam a possibilidade que os pais de crianças com fenda de lábio/palato teriam risco aumentado de desenvolver linfomas e leucemia^(7,13).

A taxa de comorbidades e de mortalidade infantil é maior entre crianças com FOF que no grupo sem defeitos congênitos, especialmente quando há outras malformações associadas^(8,9,10,14,15,16). Portanto, o desenvolvimento de políticas públicas relacionadas é incentivado pela OMS⁽²⁾.

Entre as recomendações da OMS, destaca-se a que aborda a constituição de equipe de saúde especializada mínima. Nesta, a presença do médico geneticista permite atuar não só na investigação diagnóstica e aconselhamento genético, como, ainda, no registro de dados epidemiológicos e na determinação de condutas antecipatórias para a equipe de saúde e em pesquisa⁽²⁾. Nesta última atividade, a identificação de genes candidatos para FOF, interação gene-ambiente e investigação de medidas de prevenção são destaque.

2.2- Aspectos embriológicos das fendas orofaciais

O desenvolvimento do lábio e do palato envolve uma série de complexos eventos programados com estreita coordenação da migração celular, crescimento, diferenciação, além de apoptose (morte celular programada)⁽³⁾. Um grande número de genes do desenvolvimento, alguns dos quais são genes candidatos para fendas de lábio e de palato isoladas, participa destas etapas⁽¹⁷⁾.

A palatogênese ocorre a partir de dois primórdios: o palato primário e o palato secundário. Todo o processo tem início do final da quinta semana até a décima segunda semana. O período crítico do desenvolvimento compreende o fim da sexta semana e o começo da nona^(3,7,18).

O palato primário ou processo palatino mediano se desenvolve na sexta semana a partir do segmento intermaxilar da maxila. É gerado, inicialmente, pela fusão interna das proeminências nasais médias, formando posteriormente a parte pré-maxilar da maxila. No adulto, representa a porção do palato duro correspondente à região de inserção dos dentes incisivos^(3,7,18).

O palato secundário é o primórdio das partes dura e mole que se estendem posteriormente ao forame incisivo. Desenvolve-se a partir de duas projeções mesenquimais derivadas de porções internas das proeminências maxilares. A partir dos processos laterais do palato, projeta-se para baixo e medialmente de ambos os lados da língua^(3,7,18).

Durante a sétima e oitava semanas, os processos laterais do palato alongam-se e se movem para uma posição horizontal superior à língua. Gradualmente, estes processos se aproximam fundindo-se, medialmente, com o septo nasal e a parte posterior do palato primário. A fusão com o septo nasal inicia-se durante a nona semana, completando-se na décima segunda semana.

Posteriormente, projeções ósseas derivadas dos ossos maxilares e palatinos para os processos laterais do palato formam o palato duro. As partes posteriores do palato duro não se ossificam, estendendo-se posteriormente além do septo nasal e formando o palato mole e a úvula⁽¹⁸⁾. O forame dos incisivos representa um ponto de referência para distinguir as fendas de palato anterior das fendas de palato posterior, uma vez que esses dois tipos de fendas apresentam origem embriológica distinta^(3,7,18).

As fendas de palato primário resultam de uma deficiência do mesênquima na(s) proeminência(s) maxilar(es) e no segmento intermaxilar. Incluem-se neste grupo as fendas labiais com ou sem fenda da parte alveolar da maxila (FL/P). Uma fenda anterior completa se estende através de todo o lábio e do alvéolo até o forame dos incisivos, separando as porções anterior e posterior do palato^(3,7,18).

As fendas de palato secundário decorrem do desenvolvimento anômalo do palato secundário e dos seus processos laterais que impedem sua migração e fusão. Incluem-se neste grupo as fendas que se estendem pelo palato mole e duro até o forame dos incisivos, separando o palato primário do secundário^(3,7,18).

2.3- Aspectos etiológicos das fendas orofaciais

Entre as FOF, a etiologia mais comum é multifatorial, resultante da interação entre genes e fatores ambientais^(3,6,7,17).

Estudos com pares de gêmeos, cujas taxas de concordância em gêmeos monozigóticos (MZ) revelam-se maiores que as observadas nos dizigóticos (DZ), fornecem evidências do importante envolvimento de fatores genéticos nas FOF isoladas, condizente com a etiologia multifatorial^(6,7).

Os fatores ambientais conhecidos por sua interferência no desenvolvimento normal do lábio e do palato incluem isotretinoína, anticonvulsivantes (fenitoína, ácido valproico, trimetadiona e primidona), tabagismo, álcool, corticosteroides, nutrição e dieta (antagonistas do ácido fólico, zinco), além de diabetes materno. A vigilância epidemiológica quanto a agentes teratogênicos, assim como a interação destes com mecanismos genéticos de susceptibilidade são campo constante de investigação científica. Uma vez que a pobreza e suas consequências também parecem aumentar os risco de FOF, fatores nutricionais também continuam sendo investigados^(3,6).

Estudos sobre risco de recorrência para FOF em parentes de primeiro grau comparados com populações de referência, cujos resultados revelaram valores duas vezes maiores para FP em relação às FL/P, sugerem um componente genético maior para FP em comparação com FL/P^(3,7).

Outros mecanismos etiológicos como aberrações cromossômicas, mutações gênicas e efeitos teratogênicos também são descritos^(2,5).

Sobre esses mecanismos etiológicos incidem fatores de risco genético como consanguinidade parental, história familiar positiva, idade materna acima de 35 anos e idade paterna acima de 40 anos, que podem aumentar a prevalência do defeito em determinadas populações.

Classicamente, alterações citogenéticas são encontradas em pacientes com fendas orofaciais associadas a síndromes multissistêmicas complexas. As principais anormalidades cromossômicas descritas são trissomias, translocações e inversões, duplicações, deleções e microdeleções⁽¹⁹⁾. Entre estas, destacam-se as trissomias do 13 (Síndrome de Patau) e do 18 (Síndrome de Edwards), deleção 4p (Síndrome de Wolf-Hirschhorn - MIM 194190), deleção 18q (Síndrome de deleção 18q - MIM 601808) e microdeleção 22q11 (Síndrome Velocardiofacial - MIM 192430, Síndrome de DiGeorge - MIM 188400).

Estudos com diferentes desenhos e populações encontraram que 14% a 28,6% dos casos não isolados de fendas orofaciais são de etiologia cromossômica^(20,21,22, 23).

Investigação citogenética de pacientes com FOF provenientes do ambulatório de genética craniofacial da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), incluindo casos isolados e não isolados, encontrou anomalias cromossômicas em 15 de 94 indivíduos estudados (16%). As alterações detectadas foram deleções 4p, deleções 18q, translocações cromossômicas balanceadas e desbalanceadas, além de cromossomos marcadores extranumerários em mosaico⁽²⁴⁾. Ressalta-se que não existem parâmetros na literatura médica quanto à indicação de investigação cromossômica para indivíduos com FOF.

2.3.1- Genes envolvidos na determinação de fendas orofaciais

A diversidade de eventos embriológicos que participam na formação das estruturas faciais reflete o grande número de genes conhecidos ou suspeitos de estar envolvidos nas FOF⁽⁷⁾. Embora o processo de identificação de genes

relacionados com FOF esteja ainda em estágio inicial comparado com outros defeitos congênitos, os estudos com genes candidatos têm identificado variações em mais de 20% dos portadores de FL/P⁽⁶⁾.

Inúmeras abordagens têm sido usadas para identificar regiões cromossômicas e genes relacionados com o desenvolvimento craniofacial. Estes estudos incluem modelos animais informativos para FOF, análise de ligação e estudos de associação, citogenética, estudo de síndromes mendelianas raras e fenocópias de fendas isoladas, e análise da expressão gênica realizada em tecidos embrionários de seres humanos e de camundongos⁽⁷⁾.

Embora a identificação de fatores de riscos genéticos e ambientais para FOF seja objeto de intensas pesquisas há décadas, o primeiro relato que associa um produto gênico com FL/P não sindrômica ocorreu em 1989, descrevendo variantes do gene *fator transformador de crescimento alfa* (TGFA) (2p13)^(3,6,7).

Atualmente, dezenas de *loci* associados com FOF estão sob estudo, e os principais genes candidatos são IRF6 (1q32), MSX1 (4p16.3-p16.1), TGFB3 (6p23-25; 14q24), FOXE1 (9q22), FGFR1 (8p12), FGFR2 (10q26.13), FGF8 (10q24.32), PDGFC (4q32), CRISPLD2, PVRL1 (11q23), GABRB3, MSX2 (5q34-35), SATB2, TBX10 (11q13.1), TBX22 (Xq21.1), GLI2, JAG2, MTHFR, RARA (17q21), LHX8, SKI e SPRY2^(6,7).

Esses genes desempenham funções fundamentais nas inúmeras etapas críticas do desenvolvimento morfológico das estruturas craniofaciais. Essas etapas incluem sinalização de fatores extracelulares, fator de crescimento de fibroblasto, fator de crescimento derivado de plaquetas, proteínas Sonic Hedgehog, moléculas WNT, fatores de transcrição, fatores de transcrição T-box, proteína tumor de TP63, adesão celular e modificação de proteínas^(3,6,7,17).

2.4- Classificação das fendas orofaciais

Uma vez que o lábio e o palato primário apresentam origem embriológica distinta do palato secundário, as fendas ocorridas nestes sítios anatômicos (FOF) são, tradicionalmente, subdivididas em fenda labial com ou sem

fenda de palato (FL, FL/P e FLP) e fenda de palato isolada (FP)^(3,25,26). Embora, Harville (2005), em estudo de base populacional, sugere que, pelo menos em alguns casos, os fatores etiológicos atuam diferentemente nas FLP e nas FL e, desta forma, quando possível, estes dois subgrupos devem ser analisados separadamente⁽²⁷⁾.

Vários parâmetros são utilizados para classificação das FOF, entre eles os patogênicos, etiológicos, anatômicos e embriológicos. Quando baseada na etiologia, considera-se o agente causal implicado⁽¹⁷⁾.

Do ponto de vista da patogênese, considera as anormalidades processadas durante a morfogênese. As FOF são, assim, classificadas em:

- (1) Malformações:** representam erros intrínsecos da morfogênese normal;
- (2) Deformações:** decorrem de alterações secundárias à constrição de sítios anatômicos por forças mecânicas;
- (3) Displasia:** organização e crescimento anormal de células e tecidos, ou
- (4) Disrupções:** destruição posterior de uma estrutura anatômica previamente bem formada.

A grande maioria das FOF são consequência de malformações⁽¹⁷⁾.

Considerando os aspectos anatômicos, Fogh-Anderson dividiu as FOF em três principais grupos:

- (1) FL** que se estendem até o forame incisivo, incluindo fenda do alvéolo (palato primário);
- (2) FL/P** uni e bilaterais; e
- (3) FP** medianas e que não se estendem além do forame incisivo.

Em 1967, a Confederação Internacional de Cirurgia Plástica e Reconstructora estabeleceu uma classificação com base embriológica, composta por três grupos:

Grupo 1: Fendas do palato primário

a- Lábio

b- Alvéolo

Grupo 2: Fendas do palato primário e secundário

a- Lábio

b- Alvéolo

c- Palato duro (secundário)

Grupo 3: Fendas do palato secundário

a- Palato duro

b- Palato mole

A utilização conjunta de critérios patogênicos e etiológicos fornece informações adicionais sobre a causa e a gravidade da fenda, o que é necessário para o planejamento da atenção integral ao portador de FOF, estabelecimento prognóstico e do risco de recorrência^(17,25).

2.4.1- Fenda de lábio com ou sem fenda de palato

Estas correspondem às fendas paramedianas não sindrômicas de lábio com ou sem fenda de palato (FL/P). Respondem por 70% a 80% de todos os casos de FOF.

As fendas medianas, em sua grande maioria, são indicativas da presença de outros distúrbios subjacentes; são consideradas à parte e, portanto, fogem do escopo do presente estudo. Existem mais de 40 tipos de nosologias

associadas a fendas medianas, entre elas destacam-se a Síndrome Orofaciodigital e a Sequência da Holoprosencefalia⁽²⁵⁾.

A apresentação mais sutil da FL compreende uma faixa de tecido conjuntivo semelhante a uma cicatriz, considerada uma forma frustra. Na maioria das vezes a FL está acompanhada da FP (FLP), revelando comprometimento tanto do palato primário como do palato secundário. A apresentação mais grave é FL bilateral com fenda de palato. Nestes casos, ocorre comprometimento do palato primário direito e esquerdo além do palato secundário⁽²⁵⁾.

Em relação à gravidade fenotípica, observou-se que o quadro dismorfológico associado à FL/P está relacionado diretamente à gravidade do fenótipo da fenda. Ou seja, o risco para outras malformações aumenta à medida que a apresentação clínica é mais grave. Comparadas com as FL unilaterais, as FL/P bilaterais apresentam risco três vezes maior de associação com outra malformação grave⁽²⁶⁾.

A FL é considerada completa quando acomete o lábio superior inteiro, estendendo-se até a narina. Na forma incompleta, a extensão da fenda é variável. A ocorrência de FL, com palato primário intacto e com envolvimento do palato secundário, é incomum. Quando presente, esses casos geralmente estão associados a outros defeitos congênitos, compondo, assim, quadros síndrômicos, especialmente a sequência de Robin.

Embora a concomitância com defeitos congênitos *minor* seja possível, não há nenhuma associação específica destes com FLP não síndrômica. O defeito congênito *minor* mais comumente relatado é hipertelorismo ocular, que pode ser um sinal da Síndrome de Opitz G/BBB.

O risco de recorrência para FLP não síndrômica é dependente de vários fatores associados: gravidade da fenda, maior número de familiares afetados, sexo do probando e grau de parentesco entre os afetados⁽²⁵⁾.

Ainda que a apresentação de fenda labial acompanhada de fenda de palato (FLP) seja tradicionalmente considerada uma forma mais grave de fenda labial isolada (FL), com base em dados epidemiológicos e moleculares, Harville⁽²⁷⁾ interroga esse agrupamento entre FL isoladas com FLP^(7,27,28,29).

Comparada com a FL isolada, a FLP revela maior associação com o sexo masculino, com taxas mais elevadas de prematuridade, de baixo peso ao nascer e de mortalidade. Contraditoriamente, o risco de recorrência é maior para gêmeos e em situações nas quais os pais são primos em primeiro grau, nos casos de FL isolada. Os dados sugerem que, pelo menos em parte, FL e FLP demonstram diferenças relacionadas aos fatores etiológicos subjacentes⁽²⁷⁾.

2.4.2- Fenda de palato

Fendas de palato não sindrômicas (FP) são geneticamente distintas das FLP e correspondem ao desenvolvimento anormal do palato secundário. Famílias de portadores de FP não sindrômica apresentam risco aumentado para FP, enquanto o risco para FLP permanece igual ao da população em geral. Isso também ocorre com a FLP não sindrômica. A ocorrência em uma mesma família de indivíduos com FLP e com FP isolada é incomum e indica a possibilidade de uma etiologia genética específica envolvida, tal como a Síndrome de Van der Woude, uma das poucas síndromes que coexistem com ambos os tipos distintos de FOF. Essas circunstâncias são também denominadas de fendas mistas^(7,25).

O desenvolvimento da FP isolada (FP) pode ser consequência de um processo malformativo primário, refletindo desenvolvimento anormal do palato em várias etapas críticas como elevação, aproximação e fusão dos pilares palatinos. Pode também ser derivado de eventos secundários, como visto na sequência de Robin, situação na qual fatores externos causam micrognatia ou retrognatia, com deslocamento posterior da língua. Este, por sua vez, interfere na elevação e fusão dos processos palatinos laterais, originando assim a FP.

A patogenia da FP isolada (FP) é diferente da fenda palatina associada à fenda labial (FLP). Nos casos de FLP, a fenda de palato representa um fenômeno secundário à incapacidade de fechamento do lábio. Nos casos de FP isolada, pode representar um processo malformativo primário, refletindo o desenvolvimento anormal do palato em uma das várias etapas críticas, incluindo elevação e fusão dos processos palatinos⁽²⁵⁾.

A morfologia da FP decorrente de um processo malformativo primário em geral é em 'V'. Embora nos casos clássicos da sequência de Robin a fenda de palato tenha forma de 'U', refletindo o fechamento dos processos palatinos ao redor da língua, muitas vezes apresenta forma de 'V'. Deste modo, não raramente, é clinicamente impossível diferenciar FP primariamente malformativa das situações nas quais as fendas de palato representam componentes secundários de uma sequência de eventos associados à micrognatia ou retrognatia.

A classificação da FP em submucosa e úvula bífida também se revela dificultada. FP submucosa representa uma forma sutil, frustra ou mínima. À semelhança da FP, aproximadamente 50% dos casos de fenda de palato submucosa estão associados a síndromes classicamente reconhecidas.

A incidência de FP isolada é variável de acordo com os estudos realizados e oscila entre 41% e 55%. Quando acompanhada de múltiplos defeitos congênitos a ocorrência é de até 25%, embora Harville⁽³⁰⁾ descreva taxas entre 45% e 70%.

Diferentemente das FLP, as FP estão muito mais associadas a síndromes e outras malformações congênitas. O diagnóstico mais frequentemente descrito é a Síndrome de Stickler, que por sua vez é a causa mais comum da sequência de Robin⁽²⁵⁾.

De acordo com Harville⁽³⁰⁾, a caracterização epidemiológica da FP associada a múltiplos defeitos congênitos é diferente da FP não sindrômica (isolada), sugerindo a ocorrência de fatores de risco diferentes.

A prevalência da FP não síndrômica mantém-se constante, enquanto, nos casos de FP com defeitos congênitos associados, esta aumentou consideravelmente. Risco de recorrência para o sexo feminino é elevado apenas nas FP isoladas. Nas FP síndrômicas o risco associado com a idade materna é maior, embora também tenha aumentado com a idade paterna. O risco de FP isoladas foi maior com idade paterna mais jovem e entre mulheres com maior paridade. Consanguinidade parental (primos em primeiro grau) revelou-se duas vezes maior no grupo de FP acompanhada de múltiplos defeitos congênitos. Essas diferenças são decorrentes dos métodos e tipos de estudos populacionais utilizados⁽³⁰⁾.

Em muitos casos a definição de FP isolada na infância é impossibilitada, uma vez que vários aspectos do desenvolvimento e do crescimento se processam lentamente com o avançar da idade, e assim algumas disfunções se tornam evidentes posteriormente, por ocasião da infância e adolescência. A associação de FP com anormalidades do desenvolvimento neurológico, incluindo deficiência mental, enfatiza a necessidade de avaliação genética subsequente⁽²⁵⁾.

2.4.3- Fendas orofaciais isoladas e síndrômicas

A subdivisão das fendas orofaciais em síndrômicas ou isoladas depende da presença de defeitos congênitos, estruturais e/ou do desenvolvimento, associados. Esta subdivisão foi proposta com o objetivo de melhorar a avaliação genética e possibilitar estimativas de risco mais precisas no aconselhamento genético⁽⁷⁾.

Em decorrência da falta de uma terminologia padronizada, a nomenclatura utilizada na literatura para a descrição dos casos de FOF síndrômica é variável e incerta, tornando difícil, muitas vezes, a comparação de dados sobre a proporção de FL/P como casos isolados ou síndrômicos, uma vez que as definições utilizadas variam muito entre os estudos^(14,26).

O Quadro 1 apresenta a nomenclatura e as definições clínicas adotadas pela International Clearinghouse for Birth Defects and Surveillance and Research (ICBDSR) para a descrição e classificação das fendas orofaciais⁽³²⁾.

Quadro 1- Nomenclatura e definições clínicas adotadas pela ICBDSR⁽³²⁾.

Distúrbio congênito	Compreende qualquer anormalidade da estrutura e/ou função do corpo, incluindo o metabolismo, que se faz presente a partir do nascimento. Pode, portanto, ser óbvio no recém-nascido, manifestar-se na infância ou em idades mais avançadas.
Defeito <i>major</i> (grave)	Qualquer defeito morfológico e/ou funcional com impacto relevante sobre a saúde, podendo levar à morte ou à incapacidade permanente.
Defeito isolado	Qualquer caso com apenas um defeito grave ou Sequência. Exemplo: fenda labial bilateral + deformidades nasais.
Sequência	Qualquer caso com dois ou mais defeitos, que tem um defeito primário (grave) em comum. Esses defeitos devem fazer parte de uma cascata de eventos embriológicos ou estar patogenicamente relacionados. De acordo com essa definição, uma sequência é um defeito isolado. Exemplo: Sequência de Pierre Robin, dois ou mais defeitos cardíacos.
Defeitos não relacionados	Aqueles que ocorrem em diferentes órgãos, sistemas ou locais do corpo e não fazem parte de uma cascata de eventos embriológicos, não são patogenicamente relacionados ou não têm um defeito primário grave em comum. Exemplo: fenda labiopalatal bilateral + anoftalmia. O quadro clínico pode ser reconhecido como uma “síndrome” quando um único fator etiológico é demonstrado ou considerado muito suspeito pela comunidade científica.

Síndrome	Qualquer combinação de dois ou mais defeitos graves devida a um fator etiológico único já demonstrado (ex.: anomalia cromossômica) ou fortemente suspeito com base em sua recorrência em determinado número de casos (ex.: Síndrome de Catel-Manzke).
Síndrome conhecida	Situação em que uma denominação específica pode ser atribuída ao quadro clínico e este pode ser codificado usando a CID 10 e/ou OMIM. Quando uma anormalidade cromossômica é identificada, a fórmula do cariótipo deve ser usada como código.
Defeitos múltiplos	Qualquer combinação de dois ou mais defeitos graves, para os quais nenhum fator etiológico foi demonstrado ou suspeito.
Defeitos aditivos randômicos	Qualquer combinação de dois ou mais defeitos graves com clara evidência de fatores etiológicos distintos.

Embora existam mais de 400 doenças mendelianas descritas no OMIM (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim>) associadas às FOF, a maioria dos estudos sugere que cerca de 70% da FL/P e metade das FP se apresentam sem a presença de outros defeitos congênitos, sendo assim denominadas ‘isoladas’ ou ‘não sindrômicas’^(6,7). Nas situações em que ocorrem outros defeitos congênitos associados, são classificadas como ‘sindrômicas’^(6,7,30). Os sítios anatômicos mais frequentemente acometidos são oro-orbital, oroauricular, coração, sistema nervoso central e esqueleto^(14,15,16,23).

As principais síndromes reconhecidas associadas à FOF são Van der Woude (gene IRF6), Displasia Ectodérmica com FL/P, Anquiloglossia ligada ao X e FP, Stickler, Velocardiofacial e Wolf-Hirschhorn^(6,17).

Em várias síndromes associadas à FOF, existe clara correlação entre a mutação genética e o fenótipo da fenda. No entanto, como consequência da heterogeneidade genética e alélica, penetrância incompleta e expressividade

variável, muitas vezes a correlação observada não é tão evidente nos casos de FOF isoladas⁽⁷⁾.

Até recentemente, a compreensão da etiologia genética das FOF tem sido baseada na noção de que um indivíduo apresenta ou não a fenda. No entanto, embora FOF graves sejam inconfundíveis, expressões mais leves, como fenda de palato submucosa, úvula bífida ou uma forma frustra do lábio (microforma) são mais difíceis de ser detectadas. As definições tradicionais de afetado/não afetado revelam-se um tanto simplistas, uma vez que limitam a identificação de genes candidatos. Desta forma, todos os membros da família de afetados devem ser tratados como tendo riscos genéticos equivalentes⁽⁷⁾.

Como a expressão fenotípica da FOF pode ser sutil o bastante que não permita sua visualização e detecção externamente, mesmo sem uma FLP claramente detectada, um indivíduo pode apresentar outras características que se enquadram no espectro das fendas, representando, assim, portadores não identificados de mutações.

A identificação de indivíduos normais em famílias com FOF é importante, pois como portadores potenciais de fatores de susceptibilidade podem contribuir para o estabelecimento de estimativas de risco de recorrência no aconselhamento genético e para o mapeamento de genes candidatos.

Embora exista um grande número de características clínicas/subclínicas potencialmente associadas ao chamado ‘fenótipo expandido das fendas’, a evidência de cada uma é variável. Três características, em particular, têm recebido maior atenção: defeitos subepiteliais do músculo orbicular oral superior, anomalias dentárias e morfologia craniofacial⁽⁷⁾.

Conforme Jugessur⁽⁷⁾, os defeitos subepiteliais do músculo orbicular oral superior, investigados por meio de eletroneuromiografia, podem representar a expressão fenotípica mais leve do espectro de FOF. São significativamente mais frequentes em familiares ‘aparentemente’ não afetados de indivíduos com FL/P isolada que nos controles independentes sem história familiar de fendas.

Além disso, apesar da visão tradicional de que FL/P e FP são etiologicamente distintas, os defeitos do músculo orbicular oral foram recentemente relatados em pacientes previamente diagnosticados com FP isolada. Este fato sugere que, pelo menos em alguns casos, o diagnóstico de FP isolada pode não ser totalmente preciso, reforçando a teoria de fendas mistas, como observado na Síndrome de Van der Woude⁽⁷⁾.

Anormalidades dentárias, particularmente hipodontia, microdontia e dentes supranumerários, são mais frequentes em portadores de FL/P. A anomalia mais comumente relatada é a ausência do incisivo lateral, uma vez que em indivíduos com FL/P a fissura ocorre na região alveolar de implantação deste dente. Da mesma forma, também se observa incidência aumentada de hipodontia fora da área da fissura, em especial na região dos pré-molares e dos incisivos contralaterais. Existem evidências, entretanto, de que a hipodontia é mais comum em irmãos 'não afetados' de portadores de FOF que nos controles não relacionados.

O fato de existirem genes identificados relacionados com o surgimento de fendas orais e agenesia dentária, tais como MSX1, TGFa, PAX9, TGFB3, FGFR1 e IRF6, reforça a teoria de que as anomalias dentárias podem contribuir significativamente para o conhecimento atual sobre as fendas orofaciais. A validação desta hipótese, no entanto, é desafiadora, pois os estudos retrospectivos de radiografias dentárias, realizados para avaliação de hipodontia, não permitem atestar se a falta de um determinado dente é congênita ou provocada. Além de que, as cirurgias primárias corretivas das fendas podem comprometer o desenvolvimento dos germes dentários, resultando em agenesia ou pelo menos em algum grau de malformação do dente. Estudos prospectivos de longo prazo, com abordagem clínica e radiológica, sobre o desenvolvimento dos dentes e intervenção odontológica de famílias afetadas poderão fornecer dados mais precisos⁽⁷⁾.

As características craniofaciais de portadores de FOF são reconhecidamente distintas daquelas de indivíduos sem fendas orofaciais.

Consequentemente é esperado que a morfologia craniofacial de parentes de primeiro grau de portadores de FL/P seja diferente da população em geral. Estudos cefalométricos do tipo meta-análise envolvendo genitores 'não afetados' de indivíduos com FL/P sugerem que estes adultos "são caracterizados por um conjunto consistente, embora sutil, de diferenças craniofaciais, o que pode indicar uma carga genética subjacente". Os mecanismos embriológicos potencialmente implicados com este 'marcador de risco' são complexos e necessitam de estudos futuros⁽⁷⁾.

2.5- Atenção a portadores de FOF

A avaliação genético-clínica de pessoas com FOF tem por objetivo definir se o defeito apresentado pelo paciente é:

- (1) componente de síndrome de malformações múltiplas com possível associação com deficiência mental, de etiologia conhecida e alto risco de recorrência (25%-50%);
- (2) isolado, sem associação com deficiência mental, com etiologia conhecida e risco de recorrência baixo (inferior a 5%), e
- (3) defeito componente de quadro malformativo complexo sem, no entanto, configurar uma síndrome reconhecida.

Deficiência mental pode sobrevir na dependência da natureza e gravidade das malformações associadas. Neste grupo, a etiologia e o risco de recorrência são desconhecidos⁽¹⁶⁾.

A participação de geneticistas clínicos na atenção à saúde de pessoas com FOF é, portanto, importante não só para melhorar a exatidão dos diagnósticos e para o aconselhamento genético, mas também para auxiliar no esclarecimento da etiologia. Este conhecimento, por sua vez, é fundamental para elaborar propostas de prevenção eficientes e efetivas, tanto em nível individual quanto populacional^(2,33).

Ações adequadas em tempo e qualidade são comprovadamente eficazes na redução da morbimortalidade e incapacidade permanente, o que é indispensável à melhor adaptação dos indivíduos ao ambiente social e à vida produtiva^(2,33,34). Portanto, atenção integral, multiprofissional e focada na família é reconhecida como *state-of-the-art* na área das FOF⁽³⁵⁾.

Em face da complexidade e do impacto social e econômico dos defeitos craniofaciais (DCF), a OMS lançou em 2002 um projeto de abrangência mundial nesta área. Os principais resultados deste projeto foram produzidos para as fendas orofaciais típicas e compreendem:

- (1) estabelecimento de consensos sobre atenção à saúde que deve, no mínimo, contemplar: cuidados neonatais, suporte psicológico, cirurgia, tratamento odontológico, ortodôntico e fonoaudiológico, seguimento pediátrico e otorrinolaringológico, avaliação genético-clínica e aconselhamento genético;
- (2) definição de normas para coleta e armazenamento de dados clínicos, e
- (3) implantação de base de dados internacional, denominada *International Database on Craniofacial Anomalies (IDCFA)*, iniciada com as fendas orofaciais típicas^(2,31,36).

2.5.1- Prevenção primária das fendas orofaciais

A identificação de fatores de risco para FOF que possam ser controlados é o primeiro passo para a prevenção primária. Estas medidas preventivas implicam manipulação do estilo de vida da gestante, dieta e suplementação polivitamínica e mineral, prevenção de drogas e fármacos específicos, além de conscientização geral a respeito dos fatores de risco social, ocupacional e residencial⁽³⁾.

Encontrou-se 22% de proporção de casos de FOF relacionadas com tabagismo em mulheres em idade reprodutiva, em populações com alta prevalência de tabagismo. A incidência de tabagismo em mulheres nesta faixa

etária tem aumentado rapidamente em muitos países, em decorrência de maciças campanhas comerciais de cigarros^(2,3).

Embora existam relatos de efeitos adversos com o uso de vitaminas antioxidantes a longo prazo, a utilização de polivitamínicos e suplementos minerais está associada consistentemente à redução do risco de FOF. Entretanto, pesquisas clínicas serão necessárias para avaliação desta aparente associação inversa na prevenção das FOF e seus efeitos em geral⁽³⁾.

2.5.2- Atenção a portadores de FOF no Brasil

No Brasil, as primeiras ações do SUS nesta área foram a criação de subsídio público para correção de fendas orofaciais, em 1993, e a publicação das normas de credenciamento de serviços para sua realização, em 1994. Em 1998, foi criada a Rede de Referência no Tratamento de Deformidades Craniofaciais (RRTDCF), sendo esta a primeira medida de ordenação da atenção de alta complexidade na área dos DCF^(11,12).

Essas medidas, regidas pelos princípios de universalidade, equidade, regionalização, hierarquização e descentralização, constituem o marco inicial da resposta brasileira à transição epidemiológica, a partir da qual os defeitos congênitos passaram a se destacar como causas de morbidade e mortalidade até cinco anos de idade. Apesar deste mérito, as ações não foram precedidas por estudos de impacto dos DCF sobre a população do País. Do mesmo modo, desde a criação da RRTDCF, não foi realizada avaliação da política implantada ou dos resultados do tratamento oferecido, o que é indispensável para a identificação e correção de problemas^(37,38).

A primeira caracterização dos serviços de tratamento de DCF no Brasil foi realizada pelo PCFB. Verificou-se que a atenção é predominantemente oferecida pela RRTDCF, criada pelo Ministério da Saúde. Entretanto, há, também, um considerável número de outras unidades que oferecem este tipo de tratamento

ou parte dele, com sobreposição quanto à distribuição territorial, procedimentos, clientela e financiamento^(37,38,39).

A RRTDCF compreende 29 unidades de atendimento (25 especificamente credenciadas para tratamento de FOF), com a seguinte distribuição regional: 1 no Norte, 4 no Nordeste, 2 no Centro-Oeste, 16 no Sudeste e 6 no Sul do País. Disparidades regionais, restrições estruturais e funcionais, falta de integração entre as unidades e entre estas e os demais níveis do sistema de saúde, baixa concordância com parâmetros internacionais de qualidade e oferta de aconselhamento genético por profissionais não habilitados foram os principais problemas detectados^(11,12,37,38,40).

As 82 unidades não-RRTDCF investigadas representam, principalmente, serviços isolados (monodisciplinares), embora também ocorram unidades multiprofissionais. Entre estas últimas, foram identificados problemas semelhantes aos existentes nas unidades da RRTDCF, particularmente quanto aos parâmetros internacionais de qualidade e composição de equipes, com baixa inserção de geneticistas clínicos^(37,38).

Constatou-se, portanto, que no período 1993-2003 ocorreu importante avanço na oferta da atenção à saúde na área de DCF no SUS. Atualmente, o Brasil dispõe de rede formal de tratamento de pessoas com FOF que alberga, inclusive, centros de excelência reconhecidos mundialmente. A despeito disso, o sistema brasileiro é ainda fragmentado e não garante que todas as pessoas nascidas com FOF no País tenham as mesmas oportunidades com relação ao acesso e à qualidade do tratamento^(37,38,39).

Com relação à área de genética, a partir da avaliação realizada, o PCFB optou por desenvolver duas estratégias significativas para a atenção pública à saúde dos indivíduos com FOF: a implementação de dois locais para análise citogenética, onde se inclui o presente trabalho, um laboratório centralizado (FCM/Unicamp) para investigação de Síndrome Velocardiofacial, e a criação, em 2008, de uma Base de Dados Clínicos e Familiares de Fendas

Orofaciais Típicas, que conta, hoje, com oito centros colaboradores e cerca de 400 casos registrados. Este modelo procura otimizar o apoio diagnóstico e o conhecimento de FOF no Brasil durante o trabalho regular dos médicos geneticistas.

Um estudo piloto realizado pelo PCFB no Hospital de Clínicas da Unicamp evidenciou atraso cirúrgico para correção de FOF relacionado a baixo peso e anemia⁽⁴¹⁾. A partir deste resultado, desenhou-se o primeiro estudo multicêntrico deste grupo de pesquisa, no qual se estudaram 215 indivíduos em três regiões diferentes (NE, SE e S), obtendo resultados semelhantes e, portanto, outro problema de relevância para a saúde pública no Brasil⁽⁴⁰⁾.

Três estudos brasileiros diferentes identificaram as limitações de conhecimento sobre manejo de FOF entre profissionais de saúde^(43,44). Esta última abordagem revelou que, em autoavaliação, 58,6% dos alunos estudados referiram ter noções razoáveis sobre alterações anatômicas e 51%, noções razoáveis sobre alterações funcionais das FOT. Apesar de existirem conhecimentos sobre diferentes técnicas de alimentação e problemas associados, estes não se encontram sistematizados, o que levou a 96,2% dos alunos não se considerarem aptos para acompanhar indivíduos com fendas orofaciais típicas, dentro de sua área de atuação. Assim, houve a sugestão de criação de disciplina multiprofissional, que poderia ser uma alternativa para a melhoria da formação acadêmica, assim como para a capacitação de profissionais da Estratégia de Saúde da Família⁽⁴⁴⁾. Dentro desse contexto, houve a proposição de medidas para incentivo ao aleitamento natural e intervenção nutricional específica⁽⁴⁵⁾.

2.5.3- Atenção a portadores de defeitos congênitos e FOF em Alagoas

O Estado de Alagoas, localizado na região Nordeste do Brasil, tinha em 2008 uma população de 3.127.557 habitantes, sendo 924.143 (29,5%) na capital Maceió e 1.145.358 (36,6%) em sua região metropolitana, conferindo um grau de urbanização de 75,0%^(46,47).

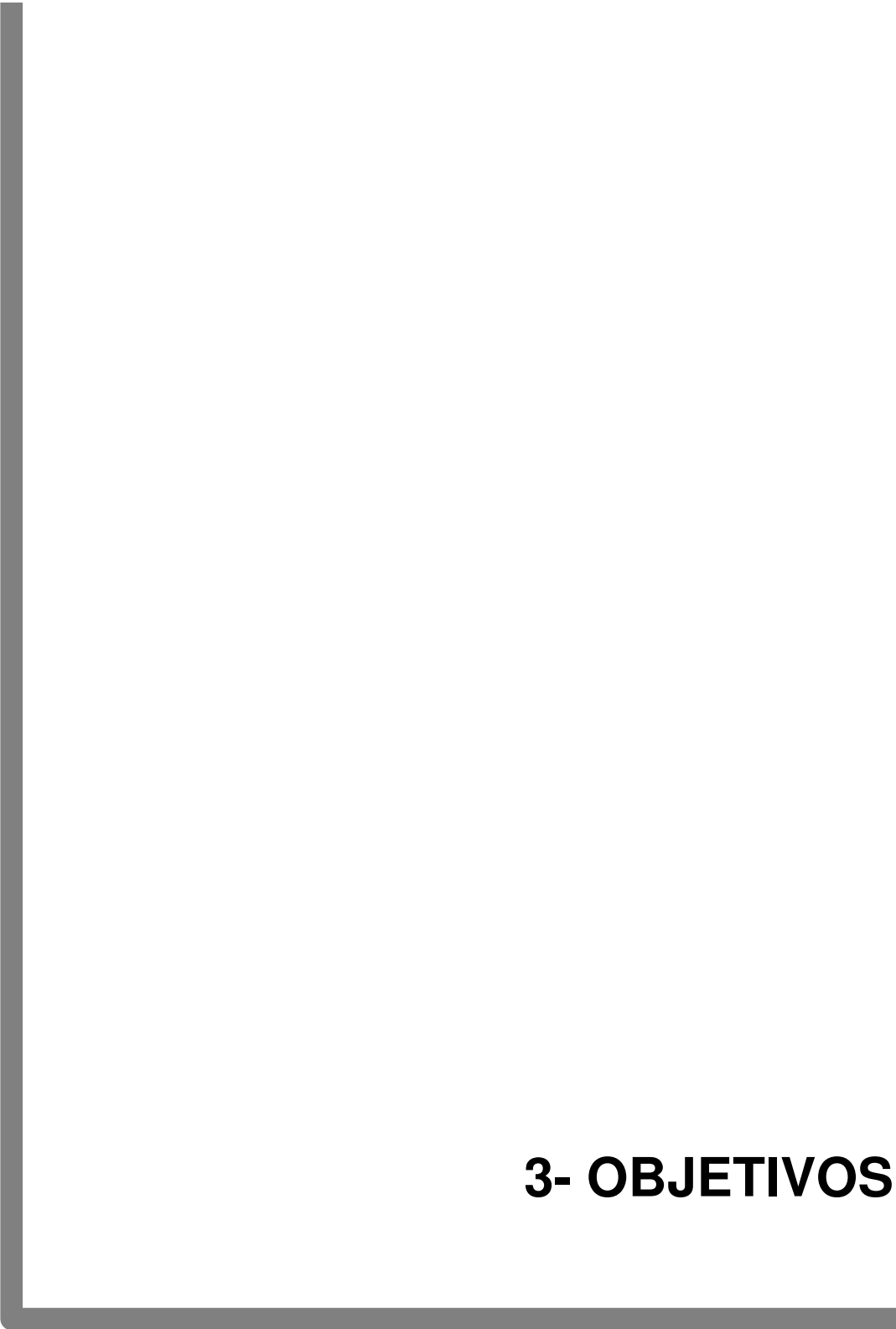
De acordo com o DATASUS^(46,47), Alagoas apresentava em 2008 renda média domiciliar *per capita* de 318,03 reais, taxa de analfabetismo de 25,74% e taxa de mortalidade infantil em 2007 de 41,2. O Índice de Desenvolvimento Humano (IDH), de 0,0649⁽⁴⁸⁾, foi o segundo menor no Brasil.

O déficit de profissionais e de serviços de genética no Brasil é reconhecido^(49,50). Em todo o estado de Alagoas existem três médicos geneticistas em atividade, perfazendo uma média de um geneticista para cada milhão de habitantes. Embora melhor que o de outros estados brasileiros, esse número está aquém da recomendação internacional para sistema de saúde hierarquizado, que é de 1 médico geneticista para cada 250.000 habitantes⁽⁵¹⁾.

Na capital, Maceió, o Serviço de Genética Clínica do Hospital Universitário da Universidade Federal de Alagoas (SGC/HUPAA/UFAL), com um único médico geneticista, é o único serviço de genética existente vinculado ao SUS para avaliação genético-clínica e aconselhamento genético no estado, desde 2004.

Com relação ao tratamento de FOF, a unidade da RRTDCF mais próxima do estado é o Centro de Atenção aos Defeitos da Face (CADEFI), situado em Recife/PE, a 270km de Maceió.

A participação dos geneticistas de Alagoas no Projeto Crânio-Face-Brasil desde sua concepção, em 2003, tem possibilitado a melhoria de infraestrutura para o atendimento de indivíduos com FOF e outros defeitos congênitos.



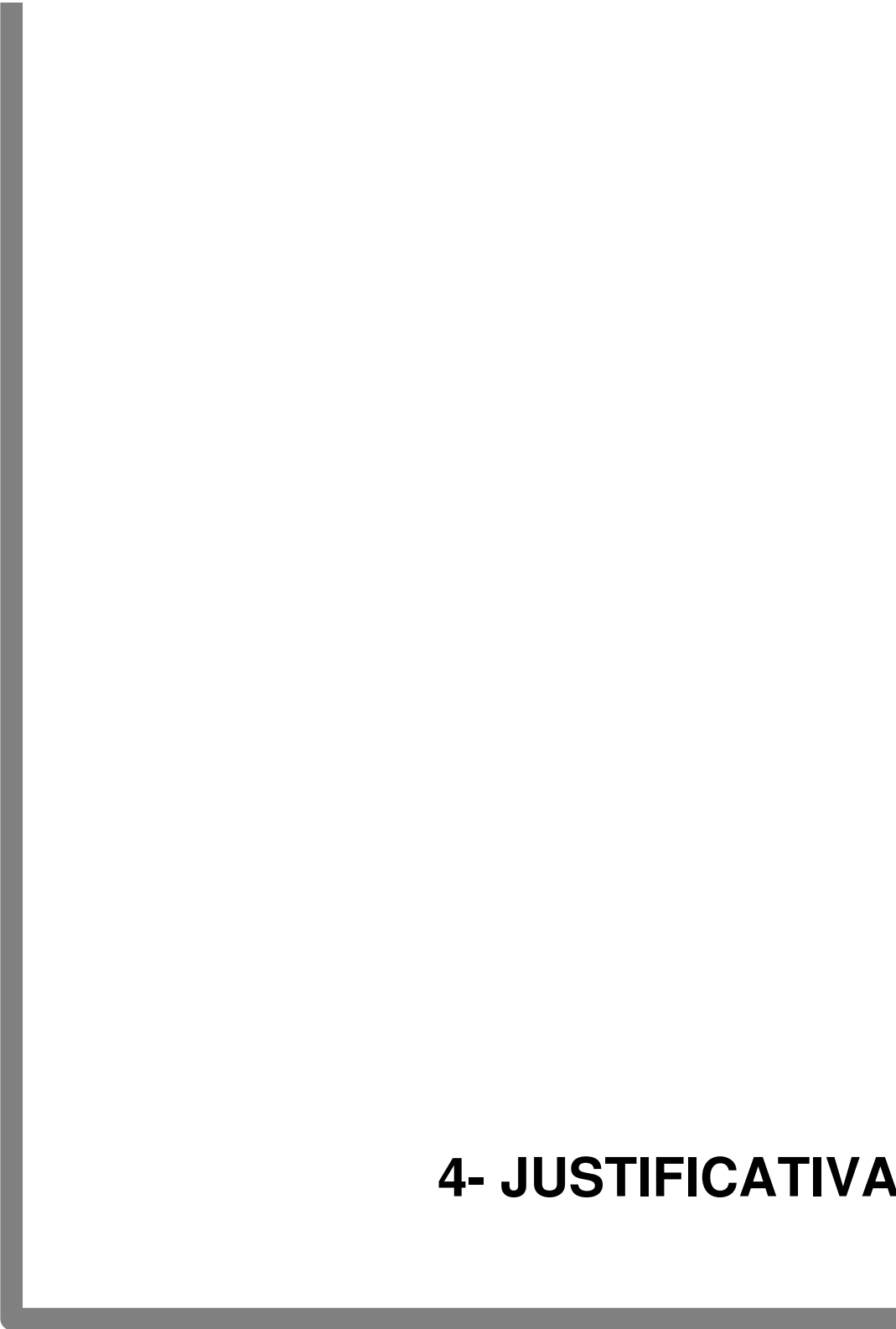
3- OBJETIVOS

3.1- Objetivo geral

- Contribuir para a avaliação genético-clínica de portadores de fendas orofaciais no estado de Alagoas.

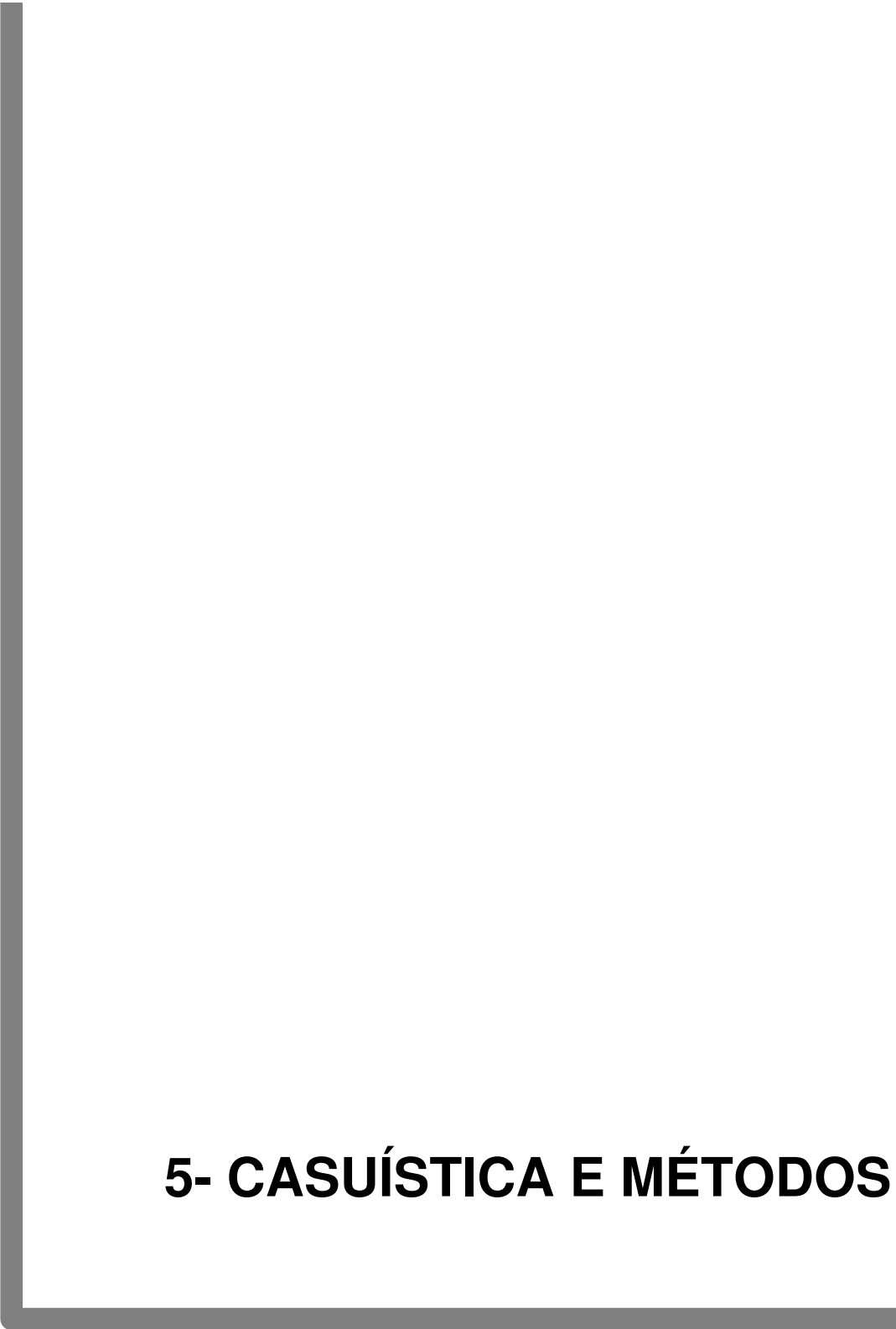
3.2- Objetivos específicos

- Caracterizar os aspectos demográficos;
- Descrever as características clínicas;
- Identificar os defeitos congênitos e síndromes associados às FOF;
- Analisar a relação entre os defeitos congênitos e o tipo de FOF;
- Reconhecer características locais da atenção à saúde de indivíduos com FOF.



4- JUSTIFICATIVA

Apesar de ser um grupo heterogêneo e com significativa prevalência, a atual equipe de saúde especializada existente em hospitais da RRTDCF não prevê a presença de médico geneticista. Além disso, o acesso a este especialista nos demais serviços de saúde é bastante dificultado, em vista do pequeno número de profissionais. Desse modo, não se tem um reconhecimento nacional das possíveis etiologias de FOF, que podem ser regionalmente variáveis. O presente estudo representa uma das primeiras ações realizadas no Estado de Alagoas para caracterização clínica e genética deste subgrupo populacional.



5- CASUÍSTICA E MÉTODOS

O presente estudo foi aprovado pelos comitês de ética em pesquisa da Universidade Federal de Alagoas e da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (protocolo nº # 000907/2009-66 e # 0009838/2009-56).

5.1- Sujeitos

A casuística foi composta por portadores de fendas orofaciais a partir de duas fontes: **1)** cadastro de pacientes elaborado pelo SGC/HUPAA-UFAL em outubro de 2008 e **2)** demanda espontânea ao SGC/HUPAA-UFAL no período destinado à coleta de dados. Os sujeitos foram contatados por meio das Secretarias Municipais de Saúde dos seus respectivos municípios e convidados para entrevista inicial de apresentação do projeto. Após concordância e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), foi iniciado o estudo (Anexo 1).

Foram excluídos quatro pacientes com fendas orofaciais não típicas ou que foram a óbito antes da caracterização do tipo de fenda. Todos os pacientes foram avaliados por dois médicos geneticistas, sendo um deles o autor desta dissertação, no período de setembro de 2009 a fevereiro de 2011. A amostra final foi de 104 famílias.

5.2- Coleta de dados

Os dados clínicos e familiares foram colhidos por meio de protocolo clínico desenvolvido e validado por este grupo de pesquisa⁽⁶⁴⁾ (Anexo 2).

A coleta de dados foi realizada durante consultas médicas e constou de anamnese, exame físico, antropometria e registro fotográfico da região craniofacial (frontal e lateral), mãos e pés (segundo padrão recomendado pela OMS).

De acordo com critérios clínicos, sempre que indicado foram solicitados exames complementares diagnósticos, como ecocardiografia, ressonância nuclear magnética do encéfalo, radiografias das mãos e pés, ultrassonografia de vias urinárias e avaliação oftalmológica.

Exame de cariótipo foi programado para todos os casos, tendo sido realizado conforme a técnica de Moorhead (1960) modificada, no Laboratório de Genética Humana do DGM/FCM/Unicamp em Campinas/SP.

Para os casos com suspeita clínica de Síndrome de deleção 22q11 (S. Velocardiofacial), realizou-se investigação laboratorial complementar por meio de Híbridação *in situ* por Fluorescência (FISH), utilizando sonda específica para a região cromossômica 22q11.2 (TUPLE1-Kreatech™) e *kit* de MLPA P250A1 (MRC-Holland™), de acordo com as instruções do fabricante.

Foi oferecido aconselhamento genético às famílias interessadas, após conclusão das investigações.

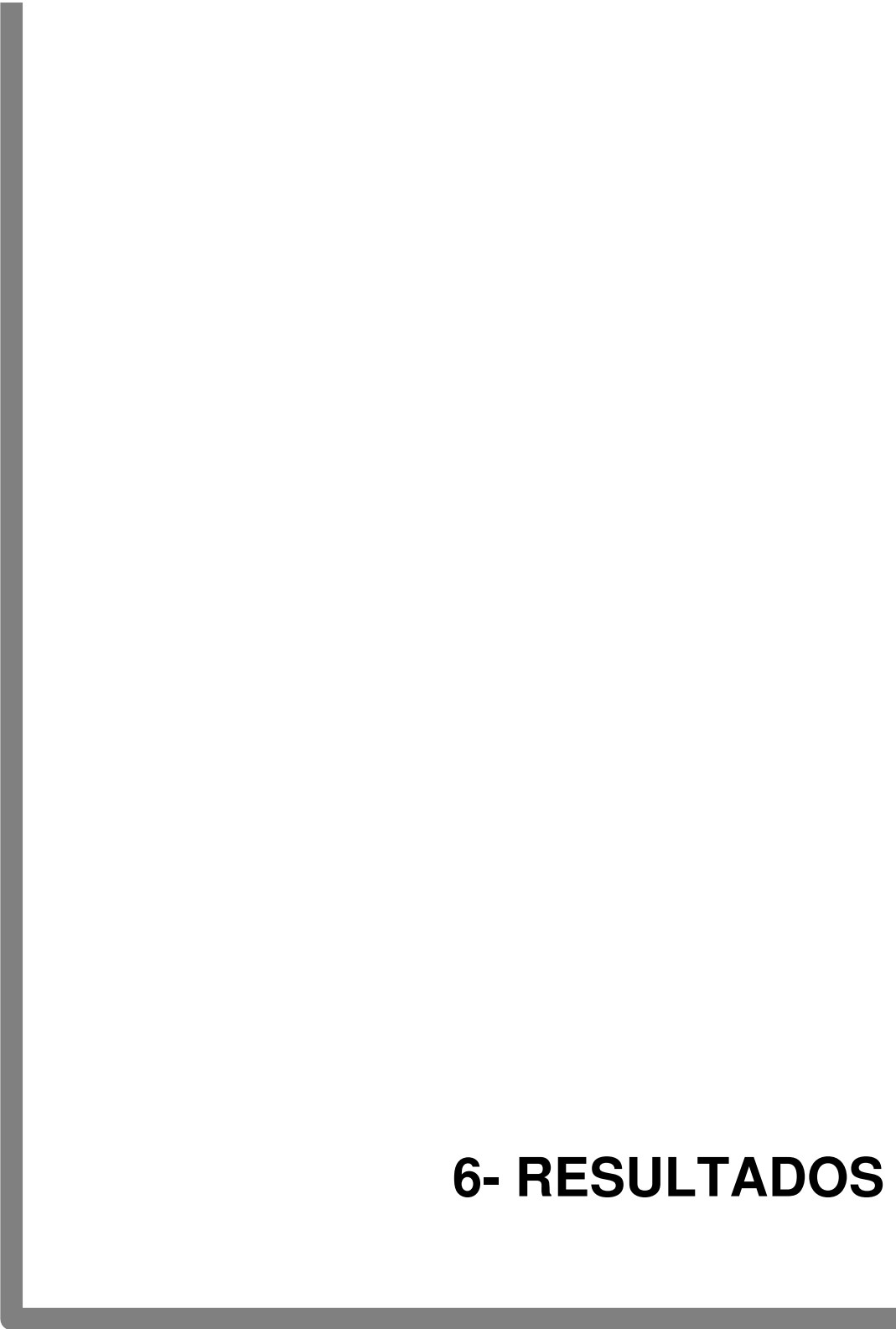
5.3- Análise dos dados

A amostra foi inicialmente avaliada como um todo. Posteriormente, os casos foram subdivididos em **A)** isolados e **B)** síndrômicos, de acordo com a classificação clínica das fendas orofaciais (FOF).

A divisão operacional de FOF isolada adotada neste estudo foi de fendas paramedianas de lábio com ou sem fenda de palato (FL/P), uni ou bilaterais, e as fendas de palato isoladas (FP). FOF síndrômica foi definida como: FOF associada a síndromes reconhecidas, FOF associada a defeitos congênitos múltiplos e FOF associada a defeitos aditivos randômicos.

As variáveis foram extraídas do protocolo clínico e analisadas na amostra total e nos subgrupos 'FOF isolada' e 'FOF síndrômica'.

Os dados foram tabulados e analisados por meio do programa Epi Info versão 3.5.1 (ago/2008) (<http://www.cdc.gov/epiinfo/>). Os resultados foram inicialmente tratados por distribuição de frequência, medidas de tendência central e dispersão. Para testar os cruzamentos entre variáveis de interesse foi utilizado o Teste Exato de Fisher. Adotou-se nível de significância de 5% (p-valor <0,05).



6- RESULTADOS

6.1- Características demográficas

Todas as 104 famílias foram procedentes de Alagoas, 34 (32,7%) residentes na capital Maceió, e 70 (67,3%) no interior do Estado. No total, 101 (97,1%) indivíduos nasceram em Alagoas, e apenas 3 (2,9%) em outras UF.

A idade dos pacientes no momento da primeira consulta variou de menos de um ano a 37 anos, com média de 9,39, moda menor de um ano, mediana de 8,00 e desvio padrão de 8,48 anos. A distribuição por faixa etária é apresentada no gráfico1.

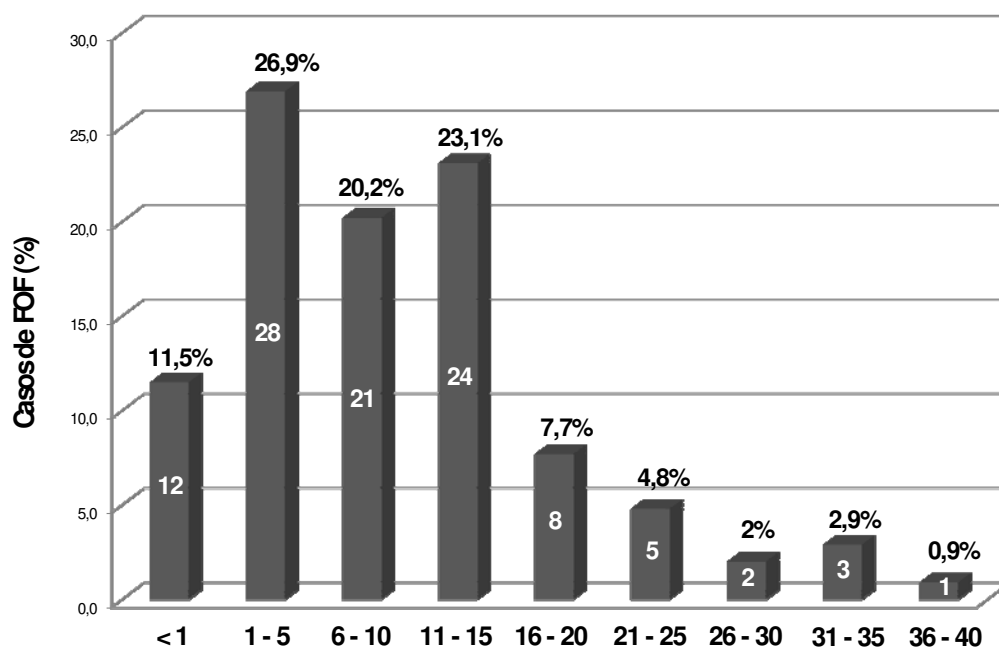


Gráfico 1- Distribuição dos pacientes da presente amostra, por faixa etária, em anos (n=104)

A proporção sexual foi de M1,1:F1, sendo 55 (52,9%) pacientes do gênero masculino, e 49 (47,1%) do feminino.

O grau de instrução das mães foi estratificado em dois grupos: **A** (não alfabetizada, alfabetizada, ensino fundamental incompleto, ensino fundamental completo e ensino médio incompleto) e **B** (ensino médio completo, ensino superior incompleto e ensino superior completo). Em três famílias não foi possível obter esta informação. Entre os 101 casos restantes, 83 (82,2%) mães pertenciam ao grupo A, e 18 (17,8%) ao grupo B de escolaridade.

Em relação à forma de acesso ao atendimento, 77/104 (74%) casos foram originários de um cadastro realizado pelo SGC/HUPAA/UFAL, e 27/104 (26%) oriundos da demanda espontânea ao Serviço.

Embora 82/104 (78,8%) pacientes tivessem realizado previamente algum procedimento cirúrgico corretivo da fenda orofacial, 38/104 (36,5%) ainda necessitavam de cirurgia primária. Destes, 15/38 (39,5%) tinham idade superior a dois anos no momento da adesão a este estudo.

6.2- Perfil genético-clínico

Nos 104 casos avaliados, a distribuição quanto ao tipo de fenda orofacial foi FLP 64 (61,5%), FL 24 (23,1%) e FP 16 (15,4%) (Gráfico 2). Com relação à classificação clínica, 78 (75,0%) pacientes tinham FOF isoladas, e 26 (25,0%) FOF sindrômicas (Gráfico 3).

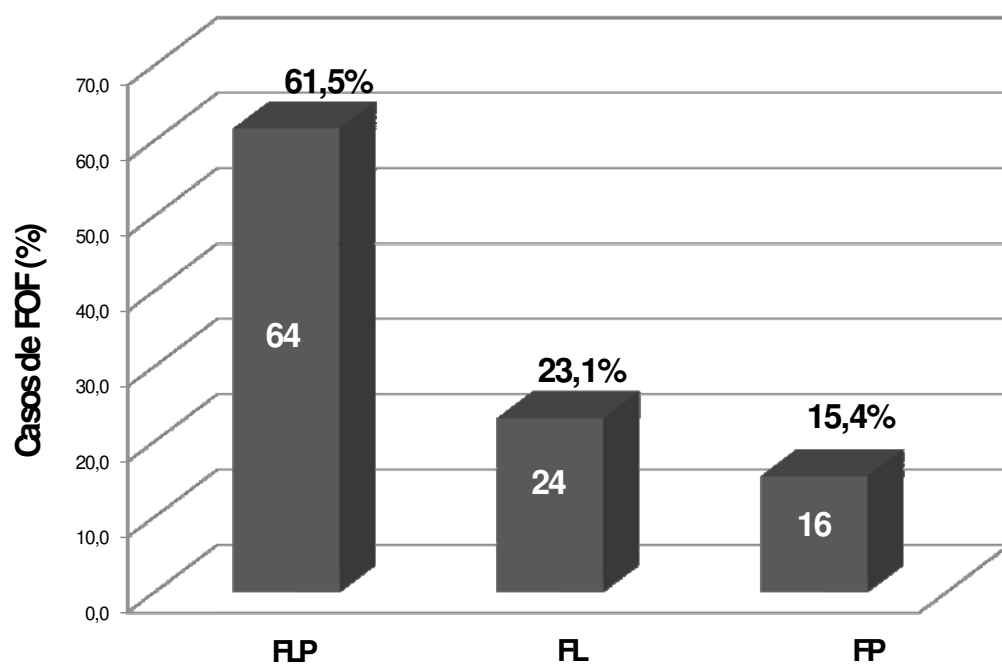


Gráfico 2- Distribuição dos pacientes por tipo de fenda orofacial na presente amostra (n=104)

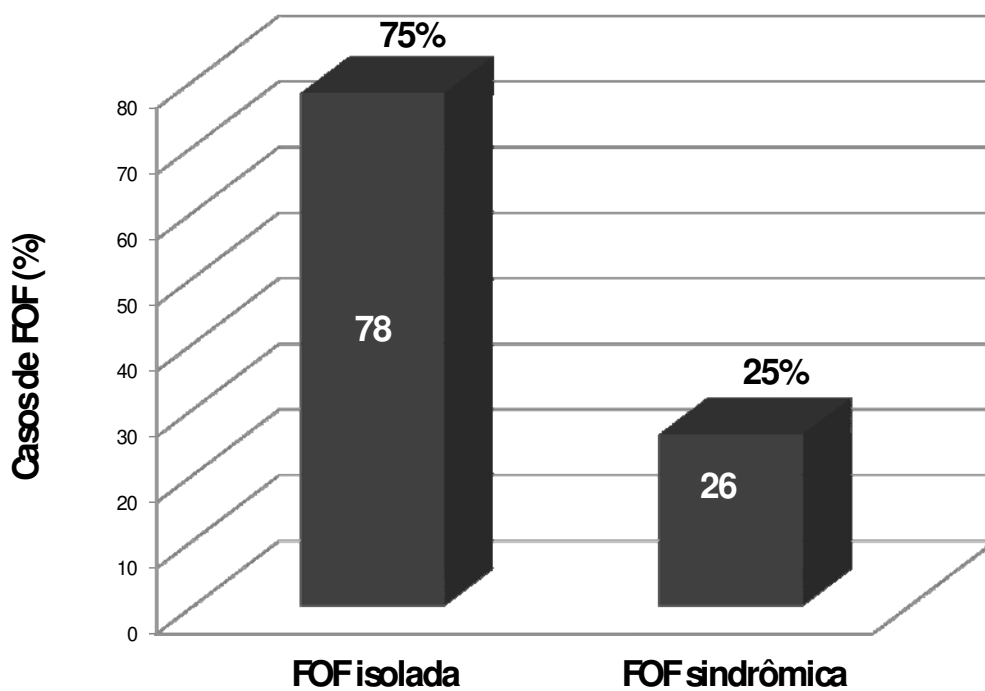


Gráfico 3- Distribuição dos pacientes segundo a classificação clínica da fenda orofacial, na presente amostra (n=104)

No grupo de FOF isolada (n=78), o gênero masculino representou 42 (53,8%); já o feminino, 36 (46,2%) casos, sendo a proporção sexual M1,2:F1. Para FL/P isolada (n=68), o gênero masculino representou 39 (57,4%), e o feminino 29 (42,6%). No grupo de FP isolada (n=10), o gênero masculino representou 3 (30%), e o feminino 7 (70%) (p=0,1).

A avaliação genético-clínica permitiu definir o diagnóstico em 77/104 (74,0%) pacientes. Entre estes, 71/78 (91,0%) eram casos de FOF isolada, e apenas 6/26 (23,1%) FOF sindrômica (p=0,0000000001).

Dos 26 casos de FOF sindrômica, 15 (57,7%) estão associados a síndromes reconhecidas, 10 (38,5%) a defeitos congênitos múltiplos (DCM), e um (3,8%) a defeitos aditivos randômicos (DAR) (Gráfico 4).

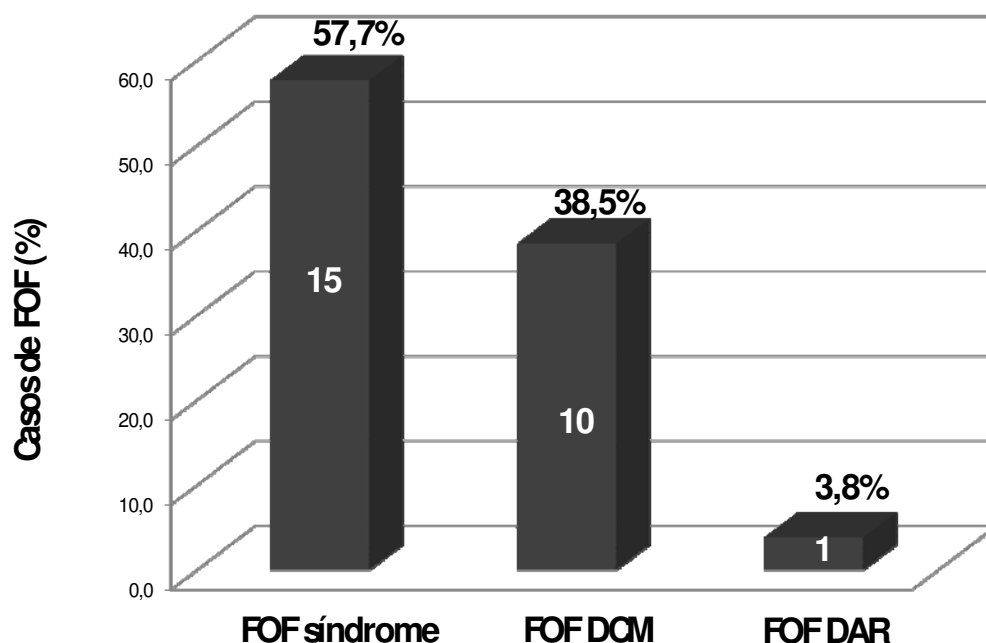


Gráfico 4- Distribuição das fendas orofaciais sindrômicas na presente amostra conforme agrupamento em síndrome, defeitos congênitos múltiplos (DCM) e defeitos aditivos randômicos (DAR) (n=26).

Os defeitos *major* relacionados às FOF DCM foram: microcefalia (6 casos), cardiopatias congênitas do tipo defeitos septais (4 casos), atresia de esôfago, hipospadia e defeito de redução de membro (1 caso de cada). O único caso de DAR apresentava polidactilia em três gerações. Os diagnósticos relacionados às FOF sindrômicas estão dispostos na Tabela 1.

Tabela 1- Distribuição dos casos de fenda orofacial sindrômica de acordo com a etiologia, o diagnóstico e o tipo de fenda na presente amostra.

Etiologia	Diagnóstico	Tipo de FOF (n=26)			Total
		FLP	FL	FP	
Inconclusiva Multifatorial + autossômica dominante	DCM	7	2	1	10
	DAR	1	-	-	1
Autossômica dominante	Síndrome Saethre-Chotzen	2	1	-	8
	Cefalopolissindactilia de Greig	-	-	1	
	Síndrome de Van der Woude	-	1	-	
	Síndrome de Waardenburg	1	-	-	
	Síndrome do Pterígio Múltiplo		-	1	
	Síndrome CHARGE	1			
Autossômica recessiva	Disostose Acrofontofacionasal	1	-	-	3
	Síndrome Smith-Lemli-Opitz	-	-	1	
	Displasia Esquelética não especificada	-	-	1	
Dominante ligada ao X	Síndrome Oculofaciocardiodental	1	-	-	1
Cromossômica	46,XY,+15(r)[25]	1	-	-	3
	47,XX,+der(22)t(11;22)(q23;q11)mat [20]				
	- Síndrome de Emanuel	-	-	1	
	46,XY.ish del(22)(q11.2q11.2) -				
	Síndrome Velocardiofacial	1	-	-	
Total	-	16	4	6	26

FOF=fenda orofacial; DCM=defeitos congênitos múltiplos; DAR=defeitos aditivos randômicos.

Associação com defeitos *major* foi encontrada em 20/104 (19,2%) dos casos, e com defeitos *minor* em 98/104 (94,2%). O defeito *major* mais observado na região craniofacial foi a microcefalia, em 8 casos. Em outras regiões anatômicas, as cardiopatias congênitas do tipo defeitos septais foram observadas em 7 casos (Gráfico 5).

A presença de defeitos *minor* no grupo de FOF isolada foi 72/78 (92,3%), e 26/26 (100%) no grupo de FOF síndrômica ($p=0,1692$).

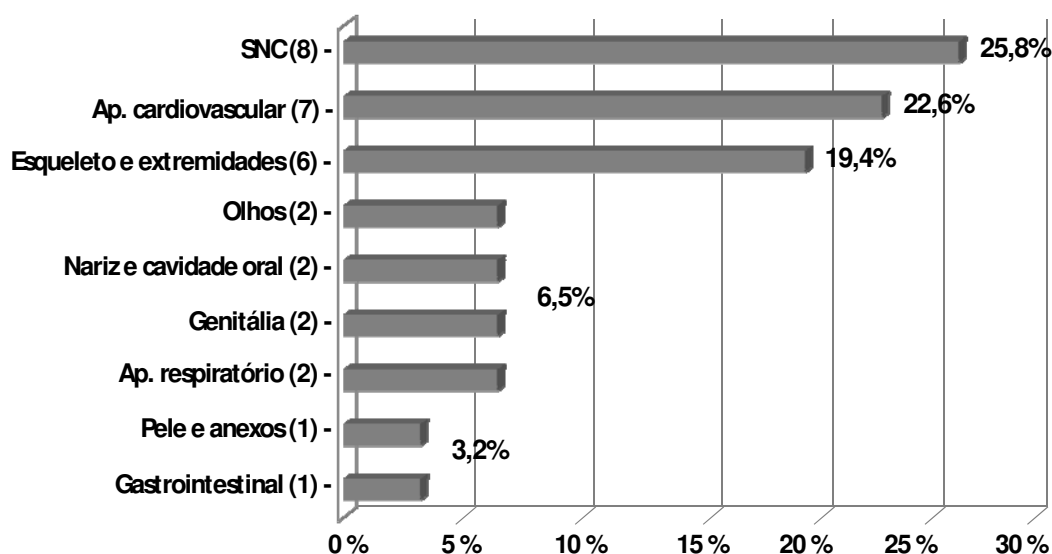


Gráfico 5- Distribuição dos defeitos *major* de acordo com o sistema orgânico acometido na presente amostra.

Associação com deficiência mental esteve presente em 6/85 (7,1%) casos; 1/63 (1,6%) de FOF isolada e 5/22 (22,7%) de FOF síndrômica ($p=0,003$). Em 19 casos a idade foi insuficiente para caracterizar deficiência mental.

Consanguinidade parental esteve presente em 10/103 (9,7%) famílias; 7/77 (9,1%) casos de FOF isoladas e em 3/26 (11,5%) casos de FOF síndrômicas ($p=0,4858$). Esses três casos estão associados às Síndromes de Smith-Lemli-Opitz e Acrofrontofacionasal, de etiologia autossômica recessiva,

e Síndrome do Pterígio Múltiplo, de etiologia autossômica dominante. Em apenas uma família não foi possível verificar a ocorrência de consanguinidade.

A idade materna por ocasião do nascimento dos pacientes variou de 14 a 42 anos, com média de 25,33, moda de 21,00, mediana de 24,00, desvio padrão de 6,76 anos. Em 20/104 (19,2%) famílias, as mães apresentaram idade superior a 35 anos.

Recorrência familiar esteve presente em 29/101 (28,7%). Três famílias foram excluídas desta análise devido à ausência de informação relativa aos familiares. A taxa de recorrência familiar no grupo de FOF isolada foi de 24/75 (32,0%), e 5/26 (19,2%) FOF sindrômica ($p=0,1615$).

Embora análise citogenética tenha sido programada para todos os pacientes, 16 (15,4%) não compareceram para a coleta de material. Entre os 88 pacientes que tiveram sangue colhido, problemas com a cultura celular inviabilizaram a análise citogenética de 23 (26,1%) casos, enquanto 65 (73,9%) tiveram o exame concluído.

A avaliação citogenética permitiu definir o diagnóstico de síndromes associadas à FOF em 2/65 (3,1%) casos: um paciente com cromossomo 15 em anel - 46,XY,+15(r)[25] - e outro com aberração cromossômica desbalanceada (Tabela 1). Análise FISH e MLPA definiu o diagnóstico de Síndrome Velocardiofacial em um portador de FLP (Tabela 1).

Os casos de FLP isolada somaram 68/88 (77,3%), e FLP sindrômica 20/88 (22,7%). A distribuição em relação à gravidade fenotípica observada nos casos FLP foi fenda de lábio unilateral com fenda de palato (FLUP) em 39 (44,3%), fenda de lábio bilateral com fenda de palato (FLBP), 25 (28,4%), fenda de lábio unilateral sem fenda de palato (FLU), 22 (25,0%), fenda de lábio bilateral sem fenda de palato (FLB), 2 (2,3%) (Gráfico 6).

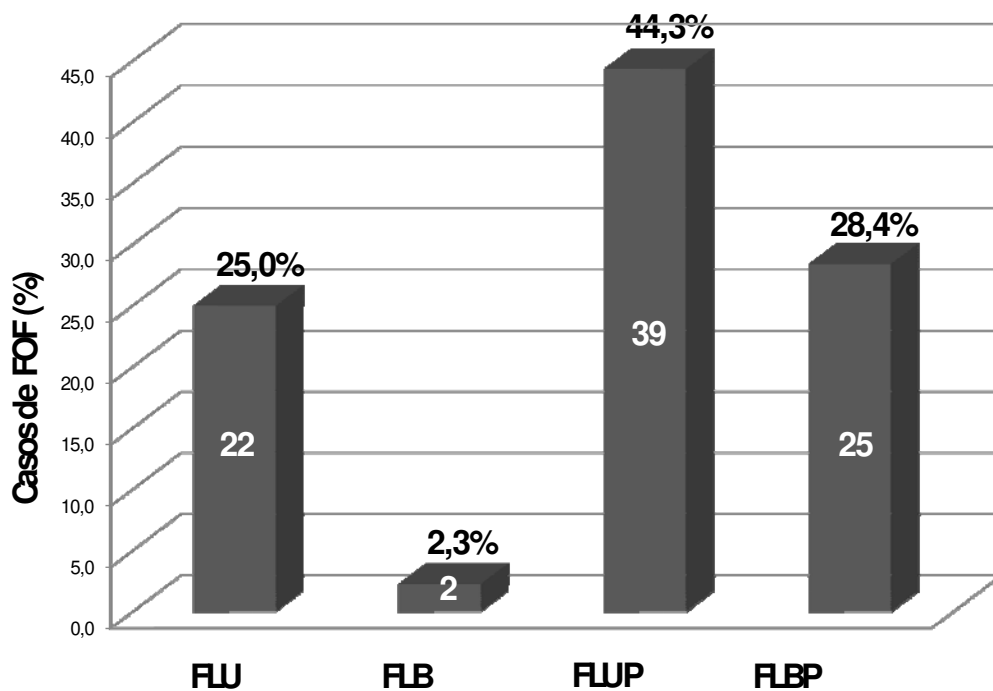


Gráfico 6- Distribuição das fendas labiais, com ou sem fenda de palato (FL/P), de acordo com a gravidade fenotípica (do mais leve para o mais grave) na presente amostra (n=88).

Entre FLP unilaterais houve predominância de fenda labial esquerda em 43/61 (70,5%) (Gráfico 7).

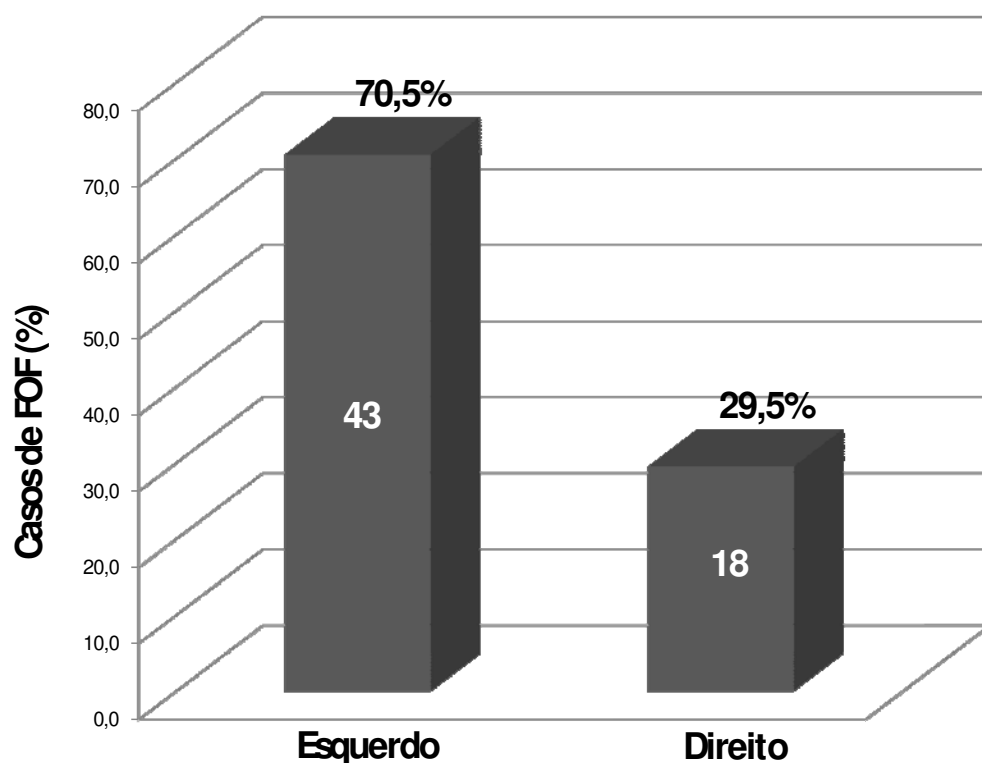
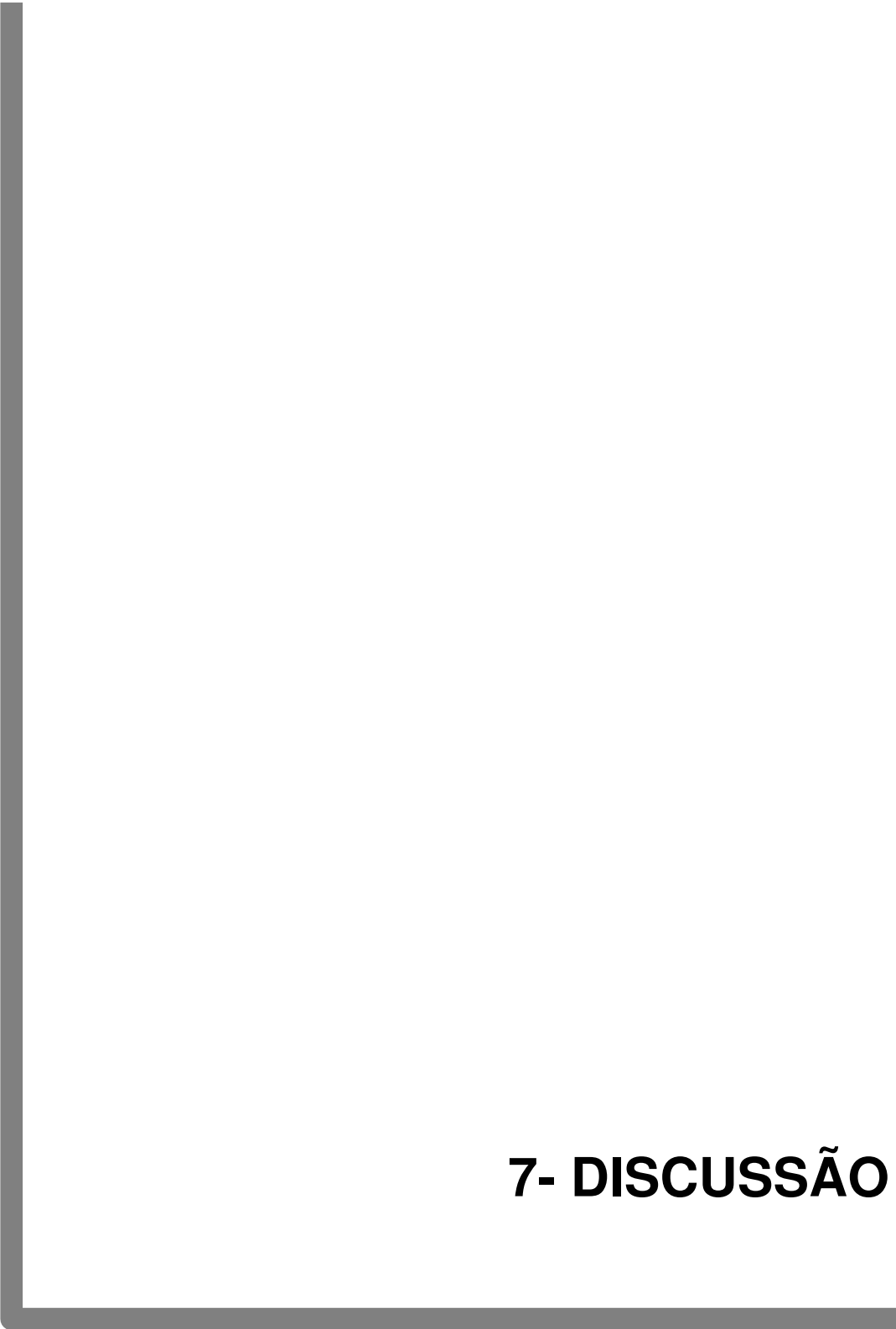


Gráfico 7- Distribuição das fendas labiais unilaterais, com ou sem fenda de palato (FL/P), de acordo com o lado afetado na presente amostra (n=61).

FP isolada somou 10/16 (62,5%), e FP síndrômica 6/16 (37,5%). Entre o grupo de FP síndrômica, 5 estão associados a síndromes reconhecidas e um associado a DCM. Não foi observada diferença significativa entre os grupos de FL/P síndrômica e de FP síndrômica ($p=0,1718$).



7- DISCUSSÃO

7.1- Características demográficas

A população estudada se mostra homogênea em relação à procedência, uma vez que todas as famílias são residentes no estado de Alagoas. Nenhuma delas tinha se submetido à avaliação genético-clínica previamente. A distribuição de 1/3 para a capital Maceió e 2/3 para o interior também é equivalente à distribuição populacional observada no estado⁽⁶⁵⁾.

A proporção sexual foi de M1,1:F1 na amostra geral.

Em relação à idade dos pacientes verificou-se que 73/104 (70,2%) pacientes apresentaram idade de um a 15 anos. Apenas 11,5% dos pacientes apresentaram idade inferior a um ano (média de 9,39 anos). Considerando o aspecto facial dismórfico e as repercussões funcionais decorrentes da presença das fendas de lábio e de palato⁽⁷⁾, já observadas a partir do nascimento, seria esperado que a grande maioria tivesse sido encaminhada para avaliação mais precocemente.

Observa-se que 74% da amostra foi cadastrada para avaliação específica pelos próprios geneticistas, durante mutirão cirúrgico. É possível que intercorrências mórbidas e a necessidade de deslocamentos para fora do estado, para correção cirúrgica, tenham levado as famílias a procurar a avaliação genético-clínica mais tardiamente.

Os dados acima podem significar falta de informação dos pacientes e de suas famílias em relação à procura de atendimento médico, como também refletir a situação atual da atenção à saúde aos portadores de FOF em Alagoas, em que não existe nenhuma unidade cadastrada na RRTDCF com equipe multiprofissional, além de que apenas um médico geneticista realiza atendimento público a este grupo populacional no Estado.

O nível de escolaridade materna inferior a ensino médio incompleto em 82,2% na presente amostra pode estar implicado com a alta proporção de pacientes que iniciaram a avaliação tardiamente, uma vez que uma parcela

significativa da população tem dificuldade de acesso à saúde e à educação. Corroboram esses dados as elevadas taxas de analfabetismo e indicadores gerais de saúde, tais como mortalidade infantil, além do baixo IDH registrado no estado de Alagoas^(46,47,48).

Em relação à forma de acesso ao atendimento dos pacientes, se originários do cadastro realizado pelo SGC/HUPAA/UFAL ou oriundos da demanda espontânea do Serviço, a alta incidência de baixo grau de instrução materna observada no segundo grupo sugere que houve associação preferencial entre este tipo de encaminhamento e a baixa escolaridade materna ($p=0,01855$).

Uma parcela significativa dos pacientes, 15/38 (39,5%), com idade superior a dois anos ainda necessita de cirurgia primária para correção completa da fenda de lábio e/ou de palato. Tal fato também sugere uma oferta insuficiente da prestação de serviços de profissionais especializados para realização do procedimento cirúrgico no SUS em Alagoas para portadores de FOF^(37,38,39).

Ressalta-se que O PCFB permitiu a integração da equipe de Alagoas com a unidade da RRTDCF mais próxima (CADEFI Recife/PE) e permitiu a realização de cirurgia primária em 21 pacientes da presente amostra.

7.2- Perfil genético-clínico

Na amostra geral, a distribuição quanto ao tipo de fenda orofacial revelou maior parcela de FLP (61,5%) e menor parcela de FP (15,4%), juntamente com maior apresentação clínica de FOF isolada (75,0%). Embora existam variações a respeito desta variável, os resultados são consistentes com outros estudos^(6,7,14,23,26,27).

Entre as FOF isoladas, não houve associação preferencial do sexo masculino com FL/P, nem do sexo feminino com FP. O tamanho reduzido da amostra pode justificar este achado.

A avaliação genético-clínica permitiu definir o diagnóstico em 74,0% da amostra geral, sendo 91,0% dos casos de FOF isolada e 23,1% dos casos de FOF síndrômica ($p=0,0000000001$). Isto pode refletir o nível de acuidade inerente à avaliação genético-clínica, particularmente na presente amostra, na qual todos os pacientes foram sistematicamente avaliados por dois médicos geneticistas. A análise conjunta possibilitou uma alta proporção de casos concluídos. Além disso, o atendimento tardio pode favorecer a conclusão diagnóstica, visto que várias condições clínicas de etiologia genética são caracterizadas após a configuração do quadro clínico, dismórfico e intelectual, o que ocorre muitas vezes apenas após a adolescência⁽²⁵⁾.

Entre os casos que compõem o grupo de FOF síndrômica, 10/26 (38,5%) foram DCM, 1/26 (3,8%) DAR, e 15/26 (57,7%) associados a síndromes (Tabela 1). Em relação ao tipo de fenda, observou-se 16 FLP, 4 FL e 6 FP. No subgrupo de FOF síndrome, 12/15 (80%) casos revelaram etiologia monogênica e 3/15 (20%) cromossômica. Apesar de considerado o tamanho reduzido deste estudo, os resultados não parecem diferir daqueles obtidos por Sprintzen⁽¹⁴⁾, Calzolari⁽²³⁾ e IPDTC⁽²⁶⁾.

A conclusão diagnóstica propiciou a oportunidade de aconselhamento genético específico para 77 famílias, o que poderá ser realizado se houver interesse.

Para a grande maioria dos casos de FOF síndrômica 20/26 (76,9%) ainda não foi possível definir uma nosologia e etiologia. Eles se apresentam associados a outros defeitos congênitos *major* e *minor* e requerem acompanhamentos genético e laboratorial subsequentes. No grupo de FOF isolada, apenas 7/78 (9%) casos não foram concluídos, em decorrência do comparecimento destes pacientes somente na primeira consulta.

A definição diagnóstica de FOF síndrômica que possibilite sua classificação em associada a síndromes reconhecidas, a DCM e a DAR, melhora a efetividade do tratamento, permite a instituição do aconselhamento

genético aos pacientes e às suas famílias, contribuindo para o planejamento familiar e prevenção^(2,31,33,52,53).

A identificação de síndromes determinadas geneticamente também pode contribuir para o mapeamento de genes candidatos potencialmente envolvidos na patogenia das FOF⁽⁷⁾. Entretanto, muitas vezes esta tarefa apresenta dificuldades, pois a identificação de defeitos congênitos requer avaliação clínica e laboratorial, assim como reavaliação do probando em diferentes idades, como a de outros membros da família^(16,25).

Associação com defeitos *major* foi encontrada em 20/104 (19,2%) casos, e com defeitos *minor* em 98/104 (94,2%). O defeito *major* mais observado na região craniofacial foi a microcefalia, descrita em 8 casos. Em outras regiões anatômicas, as cardiopatias congênitas do tipo defeitos septais foram as mais frequentes, descritas em 7 casos. Corroborando a literatura, os sistemas orgânicos mais acometidos por defeitos *major* em associação com as FOF foram o SNC, o cardiovascular e o esqueleto^(23,62).

A presença de defeitos *minor* observada em 98/104 casos não revelou diferenças significativas entre os grupos de FOF isoladas e sindrômicas, visto que a alta associação com FOF, em geral, é comumente observada em ambos os grupos^(23,62).

A grande ocorrência de deficiência mental observada no grupo de FOF sindrômicas ($p=0,003$) reflete a associação preferencial de anomalias do sistema nervoso central com as fendas sindrômicas.

Não houve diferenças estatisticamente significantes entre a consanguinidade parental e a apresentação clínica da FOF (isolada ou sindrômica). A alta taxa de consanguinidade parental observada pode estar relacionada ao tamanho amostral reduzido, mas também pode refletir uma característica inerente à população estudada uma vez que estudos prévios - apesar de amostras e métodos distintos - registram taxas elevadas de consanguinidade para o Estado de Alagoas, variando de 3,2% a 5,3%^(54,55,56).

Embora 19,2% das mães apresentaram idade superior a 35 anos por ocasião do nascimento dos pacientes, não parece haver correlação com este fator de risco.

A alta proporção de recorrência familiar observada, 28,7%, é esperada para as FOF⁽⁷⁾, defeitos congênitos com forte componente genético, particularmente as com modelo de herança multifatorial. Neste, vários fatores genéticos e ambientais inter-relacionados estão envolvidos com a expressão fenotípica, embora não tenham sido observadas diferenças quanto à apresentação clínica das FOF na presente amostra.

A avaliação citogenética de pacientes com fendas orofaciais isoladas constitui uma ferramenta importante para a elucidação etiológica das FOF, uma vez que a detecção de pontos de quebra e de rearranjos equilibrados informativos pode contribuir para o mapeamento de novos genes associados a fendas⁽⁶⁶⁾.

De modo geral, os portadores de FOF e anormalidades cromossômicas apresentam fenótipo compatível com síndromes multissistêmicas complexas. Estudos heterogêneos realizados sem avaliação dismorfológica padronizada, com métodos e casuísticas diferentes, descrevem taxas de aberrações cromossômicas que variam de 14% a 28,6% entre os casos síndrômicos^(20,21,22,23). No presente estudo, entre os pacientes com FOF isoladas, todos os cariótipos apresentaram resultados normais (44 casos). Apenas no grupo de FOF síndrômicas, 2/21 (9,5%) casos apresentaram anormalidades.

A avaliação citogenética permitiu definir o diagnóstico de síndromes associadas à FOF em um paciente com cromossomo 15 em anel - 46,XY,+15(r)[25] - e outro com aberração cromossômica não balanceada. Neste último caso, o cromossomo derivado (22;11) extranumerário é resultante de segregação meiótica 3:1, oriunda de translocação recíproca envolvendo os cromossomos 11 e 22. O resultado encontrado - 47,XX,+der(22)t(11;22)(q23;q11)mat[20] - é compatível com a Síndrome de

Emanuel. O cariótipo materno, realizado posteriormente, revelou 46,XX,t(11;22)(q23;q11), o que possibilitou identificar a origem parental da aberração cromossômica e subsidiar o aconselhamento genético da família.

Em um caso de Síndrome Velocardiofacial (SVCF) portador de FLP, apesar do exame de cariótipo convencional ter apresentado resultado normal (46,XY), a análise por FISH e MLPA revelou microdeleção na região 22q11, confirmando a suspeita diagnóstica. Assim, a existência de um laboratório estruturado foi essencial para a conclusão do caso, fornecendo subsídios para o planejamento oportuno do aconselhamento genético à família.

A SVCF causada por microdeleção em 22q11 está entre as mais frequentes síndromes relacionadas com as FOF. Apresenta-se associada a anormalidades múltiplas, com cerca de 180 sinais clínicos descritos. Os principais são fenda orofacial, especialmente de palato; insuficiência velofaríngea; face alongada, nariz proeminente com raiz alargada e asas hipoplásicas; cardiopatia congênita; baixa estatura; atraso do desenvolvimento neuropsicomotor; déficit intelectual e deficiência imunológica. Apesar da exuberante sintomatologia, observa-se heterogeneidade e inespecificidade das manifestações clínicas, além da ausência de critérios clínicos estabelecidos, o que dificulta a definição diagnóstica^(57,58,59).

Desta forma, havendo suspeita clínica, é necessária a realização de investigação laboratorial específica. Atualmente, a Hibridação *in situ* com Fluorescência (FISH) com sonda específica para a região cromossômica 22q11.2, é o método laboratorial considerado “padrão ouro” para o diagnóstico da SVCF, com taxa de 80% de detecção^(58,59,60).

O caso em questão teve, como peculiaridade, a presença de FLP, o que não é a forma mais comum^(57,58,59), reforçando a importância da avaliação genético-clínica.

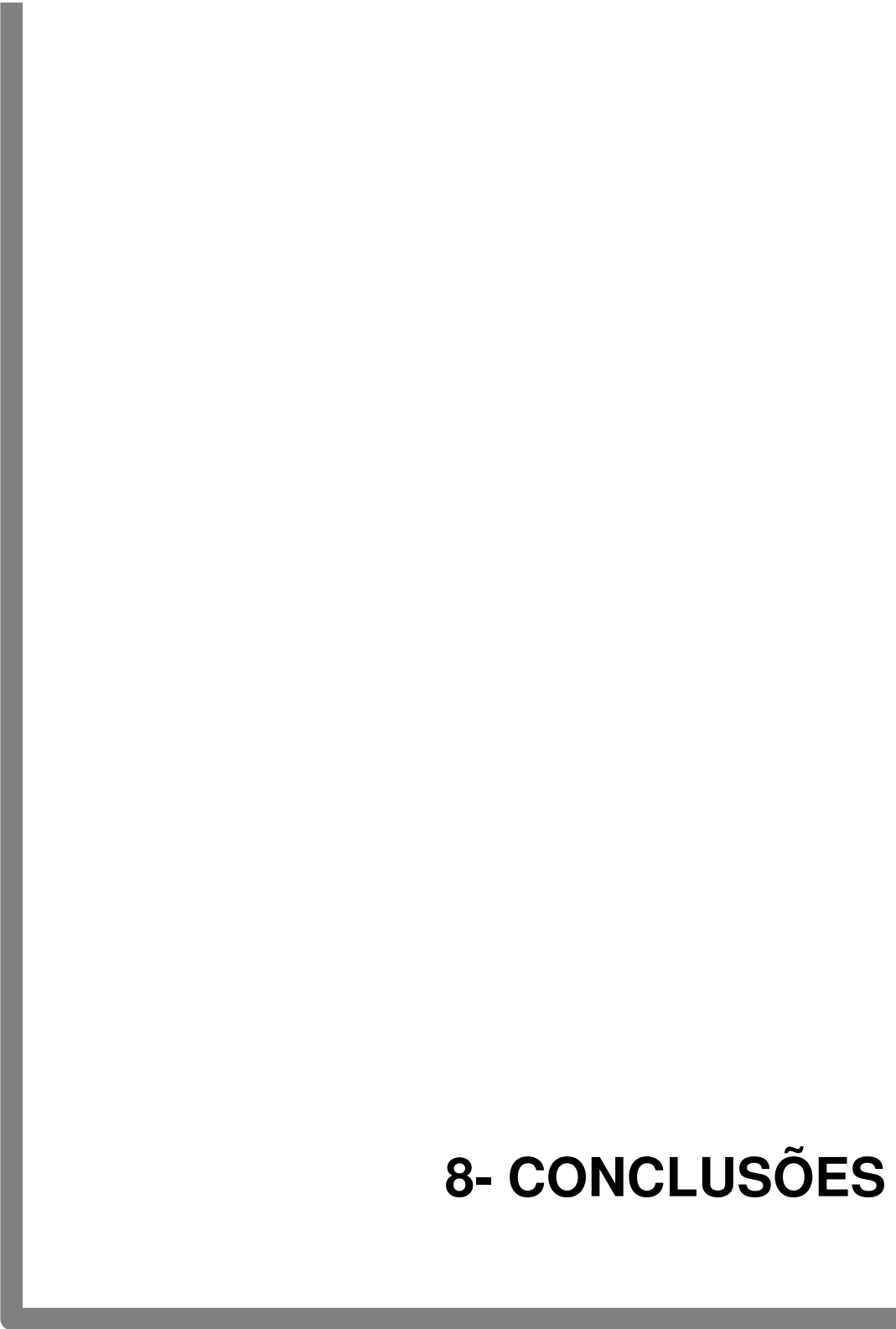
A maior apresentação isolada no grupo de FLP com 77,3% e predominância de fenda labial à esquerda em 70,5% também é semelhante a outros estudos^(3,23,26).

Quanto à gravidade fenotípica observada nos casos de FLP, a grande maioria (72,7%) apresentou formas mais graves (44,3% de FLUP e 28,4% de FLBP). O tamanho amostral não permite associar a presença de fatores de risco importantes no estado de Alagoas.

Não foi observada associação preferencial de FOF isolada com FL/P nem com FP, da mesma forma que no grupo de FOF não síndrômica ($p=0,1718$), o que pode ser justificado pelo tamanho amostral.

FP isolada somou 10/16 (62,5%), e FP síndrômica 6/16 (37,5%). Entre o grupo de FP síndrômica, cinco casos estão associados a síndromes reconhecidas, e um associado a DCM. Mais uma vez, observa-se que a avaliação genético-clínica foi fundamental para a conclusão etiológica e a determinação do risco de recorrência.

O presente estudo representa uma abordagem pioneira realizada para o reconhecimento das características clínicas e genéticas de portadores de FOF em Alagoas. Assim, além do esclarecimento diagnóstico e do aconselhamento genético individualizados, seus resultados poderão ser aplicados na estruturação da atenção em genética de pessoas com FOF no estado.

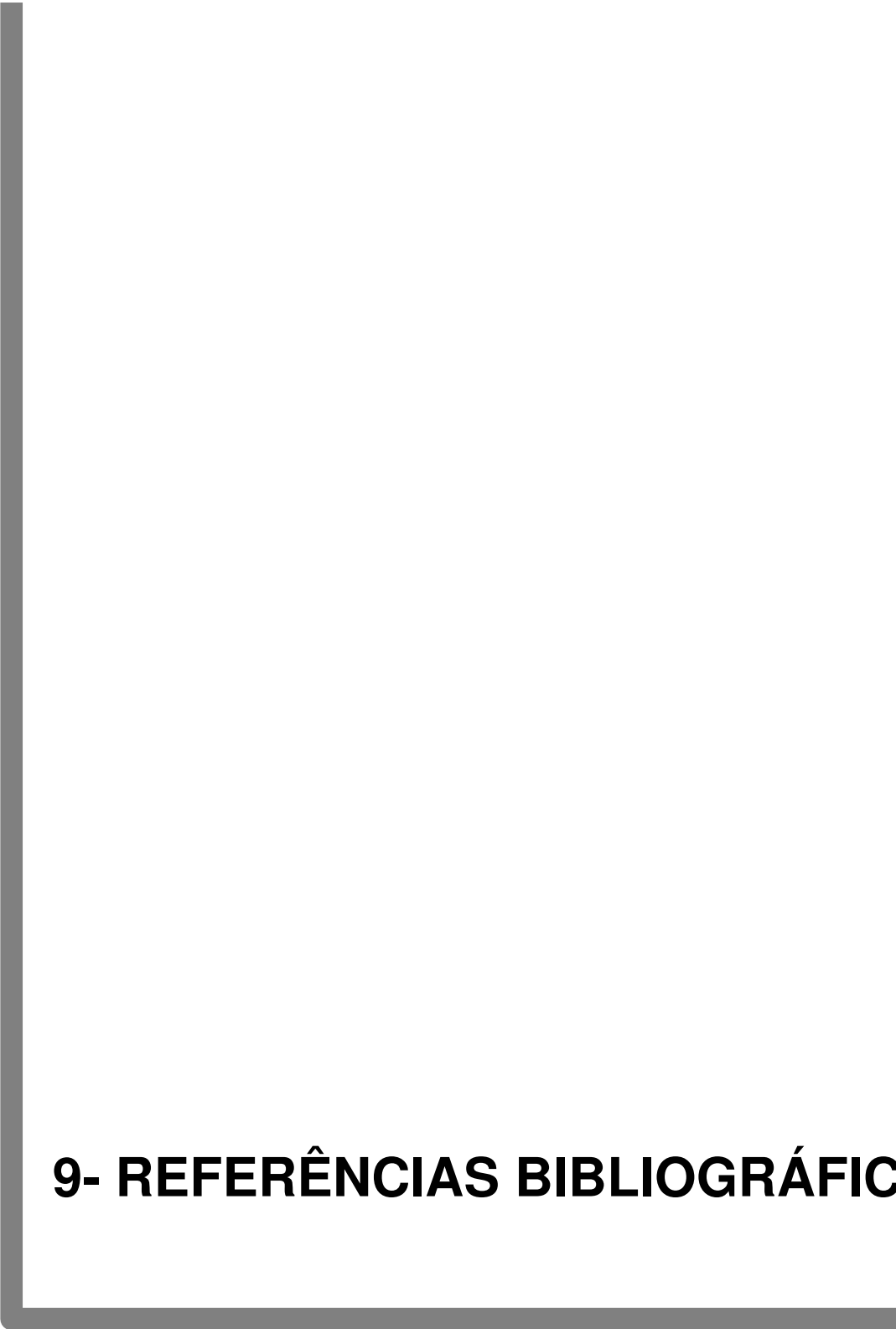


8- CONCLUSÕES

Os resultados deste estudo permitem concluir que:

- As características demográficas da população estudada são similares às da população geral do estado de Alagoas;
- As características clínicas apresentadas pelas famílias estudadas foram similares às descritas na literatura. Entretanto, o tamanho amostral não permitiu a detecção de aspectos regionais peculiares;
- Os defeitos congênitos detectados nesta amostra, assim como sua relação com os diferentes tipos de FOF, foram similares aos referidos em literatura;
- A ausência de anormalidades nos casos de FOF isolada mantém em aberto a discussão sobre a importância do cariótipo como exame básico na investigação diagnóstica desses casos;
- O acesso à avaliação genético-clínica e cirúrgica de parte significativa da amostra ocorreu tardiamente.

Tais achados poderão propiciar melhoria na comunicação entre os diferentes níveis de atenção à saúde, favorecendo o encaminhamento para investigação diagnóstica e tratamento multiprofissional.



9- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Mossey PA, Little J. Epidemiology of oral clefts: an international perspective. In: Wyszczynski DF, Cleft Lip and Palate from Origin to Treatment. New York: Oxford University Press; 2002. p.127-58.
- 2- World Health Organisation (WHO). Global strategies to reduce the health-care burden of craniofacial anomalies. Geneva: WHO; 2002. 148p.
- 3- Mossey PA, Little J, Munger RG, Dixon MJ, Shaw WC. Cleft lip and palate. The Lancet. 2009;Vol.374. 1773-85.
- 4- Rice DPC. Craniofacial Anomalies: From Development to Molecular Pathogenesis. Curr Mol Med 2005;5:699-722.
- 5- March of Dimes Birth Defects Foundation. Global Report on birth Defects. The hidden toll of dying and disabled children. New York: March of Dimes Birth Defects Foundation;2006. 85p.
- 6- Lidral AC, Moreno LM, Bullard SA. Genetic Factors and Orofacial Clefting Semin Orthod. 2008;14(2): 103–114.
- 7- Jugessur A, Farlie PG, Kilpatrick N. The genetics of isolated orofacial clefts: from genotypes to subphenotypes. Oral Diseases. 2009;15, 437-453.
- 8- Hujoel PP, Bollen AM, Muller BA. First year mortality among infants with facial clefts. Cleft Palate-Craniofac J. 1992; 29: 451-5.
- 9- Druschel CM, Hughes JP, Olsen CL. First year-of-life mortality among infants with oral clefts: New York State, 1983-1990. Cleft Palate-Craniofac J. 1996; 33:400-5.
- 10- Ngai CW, Martin WL, Tonks A, Wyldes MP, Kilby MD. Are isolated facial cleft lip and palate associated with increased perinatal mortality? A cohort study from the West Midlands Region, 1995-1997. J Matern Fetal Neonatal Med. 2005; 17:203-6.

- 11- Monlleó IL. Anomalias craniofaciais, genética e saúde pública: contribuições para o reconhecimento da situação atual da assistência no Sistema Único de Saúde [Dissertação]. Campinas (SP): Universidade Estadual de Campinas; 2004.
- 12- Monlleó IL, Gil-da-Silva-Lopes VL. Anomalias craniofaciais: descrição e avaliação das características gerais da atenção no Sistema Único de Saúde. Cad. Saúde Pública. 2006a; 22(5):913-922.
- 13- Letra A, Menezes R, Govil M, Fonseca RF, McHenry T, Granjeiro JM et al. Follow-up association studies of chromosome region 9q and nonsyndromic cleft lip/palate. Am J Med Genet. 2010;Part A 152A:1701-1710.
- 14- Shprintzen RJ, Siegel-Sadewitz VL, Amato J, Golberg RB. Anomalies associated with cleft lip, cleft palate, or both. Am J Med Genet. 1985; 20:585-95.
- 15- Cohen Jr MM. Syndromes with orofacial clefting. In: Wyszynski DF. Cleft Lip and Palate from Origin to Treatment. New York: Oxford University Press; 2002. p.53-65.
- 16- Wulfsberg, EA. The orofacial examination: normal and abnormal findings. In: Wyszynski DF. Cleft Lip and Palate from Origin to Treatment. New York: Oxford University Press; 2002. p.43-6.
- 17- Jones M. Lips. In: Stevenson RE, Hall JG. Human Malformation and Related Anomalies. 2^a ed. New York: Oxford University Press; 2006. p.391-403.
- 18- Moore KL, Persaud TVN. O aparelho faríngeo. In: Embriologia clínica. 8^a ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. p161-98.
- 19- Marazita ML, Mooney MP. Current concepts in the embryology and genetics of cleft lip and cleft palate. Clin Plastic Surg. 2004;31:125-140.
- 20- Milerad J, Larson O, Hagberg C, Ideberg M. Associated Malformation in Infants with Cleft Lip and Palate: A Prospective Population-based Study. Pediatrics. 1997;100(2):180-186.

- 21- Tolarová MM, Cervenka J. Classification and Birth Prevalence of Orofacial Clefts. *Am J Med Genet.* 1998; 75:126-137.
- 22- Vallino-Napoli LD, Riley MM, Halliday JL. An Epidemiologic Study of Orofacial Clefts With Other Birth Defects in Victoria, Australia. *Cleft Palate Craniofac J.* 2006;43(5):571-576.
- 23- Calzolari E, Pierini A, Astolfi G, Bianchi F, Neville AJ, Rivieri F, EUROCAT Working Group. Associated Anomalies in Multi-Malformed Infants with Cleft Lip and Palate: An Epidemiologic Study of Nearly 6 Million Births in 23 EUROCAT Registries. *Am J Med Genet.* 2007;143A:528-537.
- 24- Vieira TP, Ribeiro EM, Gil-da-Silva-Lopes VL. Chromosome abnormalities on orofacial cleft individuals referred for diagnosis and genetic counseling. In: 11th International Congress on Cleft and Palate and related craniofacial anomalies, Fortaleza-CE. Anais, 2009.
- 25- Saal HM. Classification and description of nonsyndromic clefts. In: Wyszynski DF. *Cleft Lip and Palate from Origin to Treatment.* New York: Oxford University Press; 2002. p.47-52.
- 26- IPDTC Working Group. Prevalence at Birth of Cleft Lip With or Without Cleft Palate: Data From the International Perinatal Database of Typical Oral Clefts (IPDTC). *The Cleft Palate-Craniofacial Journal.* 2011;(48)1: 66-81.
- 27- Harville EW, Wilcox AJ, Lie RT, Vindenes H and Abyholm F. Cleft Lip and Palate versus Cleft Lip Only: Are They Distinct Defects? *Am J Epidemiol.* 2005; Vol 162. No. 5 448-453.
- 28- Mastroiacovo P. Preferential Associations Between Oral Clefts and Other Major Congenital Anomalies. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal.* 2008;45:5.
- 29- Suzuki S, Marazita ML, Cooper ME, Miwa N, Hing A, Jugessur A et al. Mutations in BMP4 Are Associated with Subepithelial, Microform, and Overt Cleft Lip. *The American Journal of Human Genetics.* 2009; 84, 406-411.

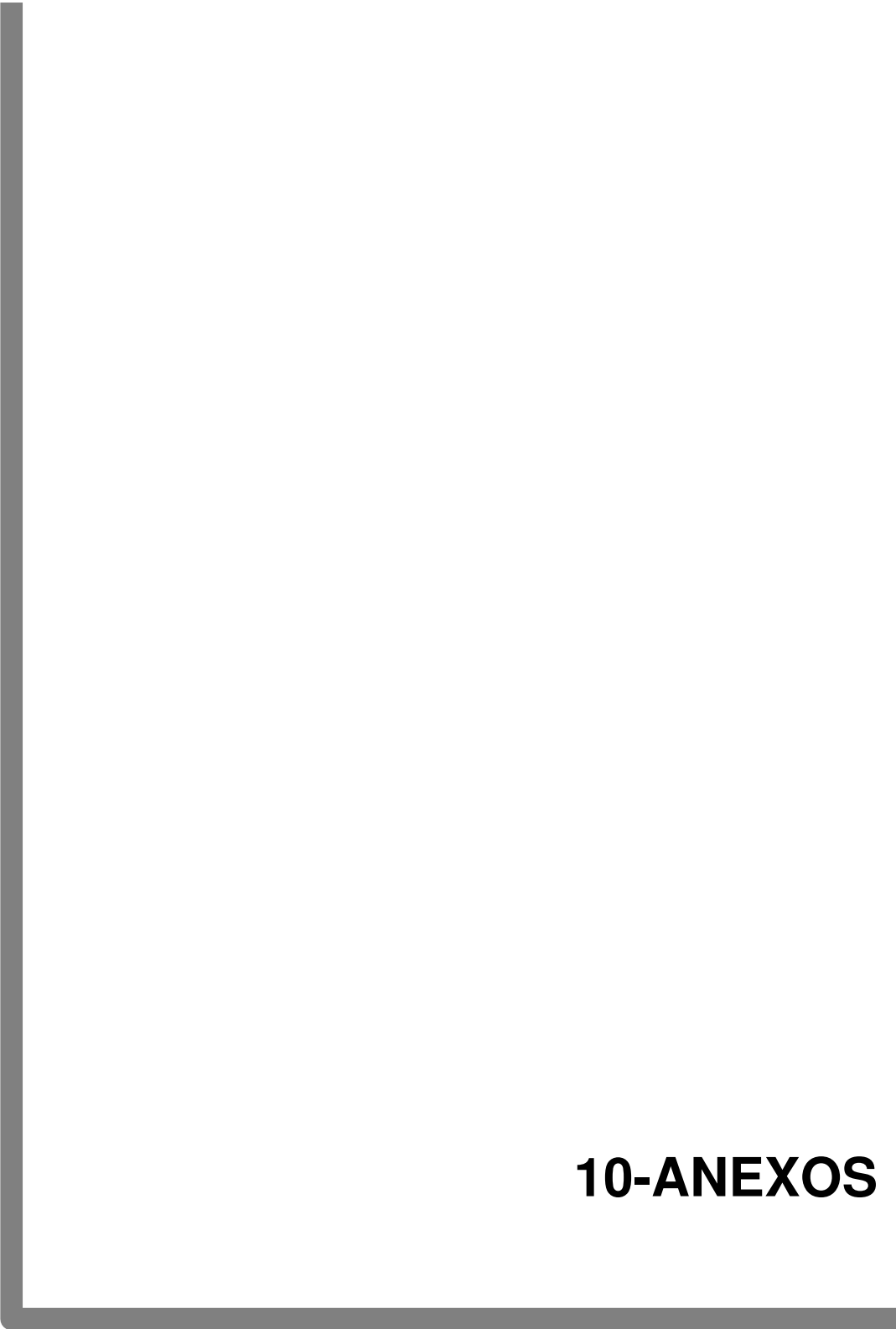
- 30- Harville EW, Wilcox AJ, Lie RT, Abyholm F and Vindenes H. Epidemiology of cleft palate alone and cleft palate with accompanying defects. *Eur J Epidemiol.* 2007; 22:389-395.
- 31- World Health Organisation (WHO). Addressing the global challenges of craniofacial anomalies. Geneva: WHO; 2006. 131p.
- 32- International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research (ICBDSR). 2007. Annual Report 2007 (with data for 2005). Published by the Centre of the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research, Rome, Italy.
- 33- Shaw WC, Semb G, Nelson P, Brattström V, Molsted K, Prah-Andersen B et al. The Eurocleft Project 1996-2000: overview. *J Craniomaxillofac Surg.* 2001;29:131-40.
- 34- Berk NW, Marazita ML. Costs of Cleft Lip and Palate: personal and societal implications. In: Wyszynski DF. *Cleft Lip and Palate from Origin to Treatment.* New York: Oxford University Press; 2002. p.458-67.
- 35- Strauss RP. The organization and delivery of craniofacial health services: the state of the art. *Cleft Palate-Craniofac J.* 1999; (36)3: 189-95.
- 36- World Health Organisation (WHO). Global registry and database on craniofacial anomalies. Geneva: WHO; 2003. 101p.
- 37- Monlleó IL. Atenção a pessoas com anomalias craniofaciais no Brasil: avaliação e propostas para o Sistema Único de Saúde [Tese-Doutorado]. Campinas (SP): Universidade Estadual de Campinas; 2008.
- 38- Monlleó IL, Mossey PA, Gil-da-Silva-Lopes VL. Evaluation of Craniofacial Care Outside The Brazilian Reference Network for Craniofacial Treatment. *Cleft Palate-Craniofac J.* 2009a;46:204-211.

- 39- Monlleó IL, Gil-da-Silva-Lopes VL, Mossey PA. Why and how to build up a Brazilian registry on craniofacial anomalies? In: 3rd International Conference on Birth Defects and Disabilities in the Developing World, XIX Congresso Brasileiro de Genética Clínica, Rio de Janeiro-RJ. Anais, 2007.
- 40- Monlleó IL, Gil-da-Silva-Lopes VL. Brazil's craniofacial project: genetic evaluation and counseling in the Reference Network for craniofacial treatment. Cleft Palate-Craniofac J. 2006b; 43:577-9.
- 41- Amstalden-Mendes LG, Magna LA, Gil-da-Silva-Lopes VL. Neonatal care of infants with cleft lip and/or palate: feeding orientation and evolution of weight gain in a nonspecialized Brazilian hospital. Cleft Palate Craniofac J. 2007;44(3):329-34.
- 42- Amstalden-Mendes LG. Aspectos da atenção à saúde a indivíduos com fenda de lábio e (ou) palato no Brasil e propostas para seu incremento no SUS [Tese- Doutorado]. Campinas (SP): Universidade Estadual de Campinas; 2011.
- 43- Ribeiro-Roda S, Gil-da-Silva-Lopes VL. Aspectos odontológicos das fendas labiopalatais e orientações para cuidados básicos. Rev Cien Med. 2008; 17(2): 95-103.
- 44- Silveira-Basso M. Limitações do conhecimento sobre manejo de FOF entre profissionais da área de saúde. [Dissertação-Mestrado]. Campinas (SP): Universidade Estadual de Campinas; 2011.
- 45- Nogueira RJN. Fatores preponderantes para nutrição de indivíduos com fendas orofaciais típicas e propostas para seu manejo [Tese-Doutorado]. Campinas (SP): Universidade Estadual de Campinas; 2011.
- 46- Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). Indicadores demográficos. A1. População total. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/idx2008/c01b.htm>. Acesso em 04 de março de 2011.

- 47- Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). Indicadores de mortalidade. C1. Mortalidade infantil. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2008/a01.def>. Acesso em 04 de março de 2011.
- 48- Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD). Índice de Desenvolvimento Humano (IDHM). Disponível em: <http://www.pnud.org.br/atlas/tabelas/index.php>. Acesso em 04 de março de 2011.
- 49- Horovitz DDG, Llerena JC, Mattos RA. Atenção aos defeitos congênitos no Brasil: características do atendimento e propostas para formulação de políticas públicas em genética clínica. *Cad. Saúde Pública*. 2006;22(12):2599-2609.
- 50- Marques-de-Faria AP, Ferraz VEF, Acosta AX, Brunoni D. Clinical Genetics in Developing Countries: The Case of Brazil. *Community Genet*. 2004; 7:95-105.
- 51- Donnai D. Genetic Services. *Clin Genet*. 2002;61:1-6.
- 52- Jones MC. Etiology of facial clefts: prospective evaluation of 428 patients. *Cleft Palate Journal*. 1988;25:01.
- 53- Strauss, RP. The American Cleft Palate-Craniofacial Association (ACPA) Team Standards Committee. Cleft Palate and Craniofacial Teams in the United States and Canada: A National Survey of Team Organization and Standards of Care. *Cleft Palate-Craniofacial Journal*. 1998;(35)6: 473-80.
- 54- Frota-Pessoa O, Sampaio ZA, Mourão LACB, Nunesmaia HG, Marra PR, Silva LM et al. O perfil da consanguinidade no Brasil. *Supl. Ciência e Cultura*. 1986;(38)7:867.
- 55- Figueiredo EL, Neves RMS, Neto EMC. O perfil da consanguinidade em Alagoas II. *Anais do IX Encontro de Genética do Nordeste*. 1992;87.
- 56- Monlleó IL. Genética e Saúde Pública: impacto da consanguinidade sobre a prole de mulheres assistidas no HU-UFAL [trabalho de conclusão de curso]. Maceió (AL): Universidade Federal de Alagoas;1994.

- 57- Swillen A, Vogels A, Devriendt K, Fryns JP. Chromosome 22q11 deletion syndrome: update and review of the clinical features, cognitive-behavioral spectrum, and psychiatric complications. *Am J Med Genet.* 2000;97(2):128-35.
- 58- Oh AK, Workman LA, Wong GB. Clinical correlation of chromosome 22q11.2 fluorescent in situ hybridization analysis and velocardiofacial syndrome. *Cleft Palate Craniofac J.* 2007;44(1):62-6.
- 59- Sivertsen A, Lie RT, Wilcox AJ, Abyholm F, Vindenes H, Haukanes BI et al. Prevalence of duplications and deletions of the 22q11 DiGeorge syndrome region in a population-based sample of infants with cleft palate. *Am J Med Genet. A* 2007;143(2):129-34.
- 60- Fernández L, Lapunzina P, Arjona D, López Pajares I, García-Guereta L, Elorza D et al. Comparative study of three diagnostic approaches (FISH, STRs and MLPA) in 30 patients with 22q11.2 deletion syndrome. *Clin Genet.* 2005; 68(4):373-8.
- 61- Wehby GL, Murray JC. Folic acid and orofacial clefts: a review of the evidence. *Oral Diseases.* 2010;16, 11-19.
- 62- Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP. Associated Malformations in Cases with Oral Clefts. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal.* 2000;(37)1:41-7.
- 63- Strauss RP, Broder H. Children with Cleft Lip/Palate and Mental Retardation: A subpopulation of Cleft-Craniofacial Team Patients. *Cleft Palate-Craniofacial Journal.* 1993;(30)548-56.
- 64- Monlleó IL, Mossey PA, Gil-da-Silva-Lopes VL. The Brazilian Database on Orofacial Clefts: preliminary validation. In: 11th International Congress on Cleft Lip and Palate and Related Craniofacial Anomalies; Fortaleza-CE; 2009.
- 65- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Estados. Disponível em: <http://www.censo2010.ibge.gov.br/sinopse/index.php?uf=27&dados=0>. Acesso em 04 de março de 2011.

- 66- Klockars T, Ala-Melo S and Rautio J. Chromosomal Abnormalities in Finnish Orofacial Cleft Patients: Excess of Submucous Cleft Patients? The Cleft Palate-Craniofacial Journal. 2010;(47) 4:352-58.
- 67- FitzPatrick DR, Raine PAM, Boorman JG. Facial clefts in the west of Scotland in the period 1980-1984: epidemiology and genetic diagnoses. J Med Genet. 1994;31:126-29.
- 68- Osoegawa K, Vessere GM, Utami KH, Mansilla MA, Johnson MK, Riley BM et al. Identification of novel candidate genes associated with cleft lip and palate using array comparative genomic hybridization. J Med Genet. 2008;45: 81-86.
- 69- Shaw W. Global Strategies to Reduce the Health Care Burden of Craniofacial Anomalies: Report of WHO Meetings on International Collaborative Research on Craniofacial Anomalies. The Cleft Palate-Craniofacial Journal. 2004;(41)3:238-43.



10-ANEXOS

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (T.C.L.E.)

(Em 2 vias, firmado por cada participante-voluntári(o,a) da pesquisa e pelo responsável)

“O respeito devido à dignidade humana exige que toda pesquisa se processe após consentimento livre e esclarecido dos sujeitos, indivíduos ou grupos que por si e/ou por seus representantes legais manifestem a sua anuência à participação na pesquisa.”

(Resolução. nº 196/96-IV, do Conselho Nacional de Saúde)

Eu,.....,
tendo sido convidad(o,a) a participar como voluntári(o,a) do estudo “Caracterização de aspectos essenciais para o planejamento da atenção à saúde de pessoas com fendas orofaciais no SUS-Alagoas”, recebi da Dr^a Isabella Lopes Monlleó e do Dr Marshall Ítalo Barros Fontes, do Serviço de Genética Clínica do HUPAA/UFAL e da FAMED/Uncisal, responsáveis por sua execução, as seguintes informações que me fizeram entender sem dificuldades e sem dúvidas os seguintes aspectos:

- Que o estudo se destina a reunir informações sobre as características clínicas e genéticas de pessoas que, como eu/meu (minha) filho(a)/tutela, apresentam fendas orofaciais.
- Que a importância deste estudo é a de ajudar aos responsáveis pelo SUS em Alagoas a planejar ações de promoção, prevenção, tratamento e reabilitação de pessoas que, como eu/meu (minha) filho(a)/tutela, apresentam fendas orofaciais. Além disso, que o estudo poderá contribuir para aumentar o conhecimento atual sobre as fendas orofaciais no Brasil e no mundo.

- Que os resultados que se desejam alcançar são: **(a)** conhecer as características genéticas e clínicas, e identificar anormalidades dos cromossomos nas pessoas que, como eu/meu (minha) filho(a)/tutela, apresentam fendas orofaciais; **(b)** testar um questionário para registrar as doenças e complicações que as pessoas que, como eu/meu(minha) filho(a)/tutela, podem apresentar; **(c)** juntar as informações sobre fendas orofaciais em Alagoas com as do Brasil e **(d)** desenvolver questionário de avaliação do acesso das pessoas com fendas orofaciais ao tratamento no SUS.

- Que esse estudo começará em agosto de 2009 e terminará em agosto de 2011.

- Que o estudo será feito da seguinte maneira: **(a)** para conhecer as características genéticas e clínicas e as doenças e complicações que eu/meu (minha) filho(a)/tutela, posso/poderá apresentar, participarei/participará de três consultas com médico geneticista para entrevista, exame físico, registro fotográfico e, quando necessário, realização de nasofiboscopia, ecocardiografia, tomografia computadorizada do crânio, ultrassonografia de vias urinárias, radiografia das mãos e pés e avaliação oftalmológica e auditiva. Compreendi que estes exames fazem parte da rotina de investigação do diagnóstico de casos como o meu/(minha) filho(a)/tutela. Estou ciente de que as minhas/ do(a) meu (minha) filho(a)/tutela, informações serão arquivadas juntamente com as de outras pessoas com fendas orofaciais do Brasil em um banco de dados sem que eu/ meu(minha) filho(a)/tutela, seja nominalmente identificado(a). Sei que antes das consultas serão realizadas atividades de educação em saúde, momento em que será aplicado questionário para avaliar o acesso ao tratamento no SUS. Compreendi que para identificar anormalidades dos cromossomos será colhido sangue de veia periférica do meu braço/do braço do meu(minha) filho(a)/tutela, para realizar exame de cariótipo. Fui informado(a) que, dependendo do resultado deste exame, poderá ser

necessária nova coleta de sangue, incluindo dos meus pais, para extração de DNA ou cultivo celular, para aprofundamento do estudo das anormalidades encontradas.

- Que eu participarei das seguintes etapas: **(a)** consultas médicas e, quando necessário, exames complementares **(b)** atividade de educação em saúde e **(c)** coleta de sangue para exame de cariótipo e, quando necessário, de testes de DNA.
- Que os outros meios conhecidos para se obter os mesmos resultados são inexistentes, uma vez que esta é a primeira pesquisa sobre atenção à saúde de pessoas com fendas orofaciais no SUS em Alagoas.
- Que os incômodos que poderei sentir com a minha participação são os seguintes: durante a coleta de sangue eu/meu (minha) filho(a)/tutela poderei/poderá sentir dor leve no local da picada da agulha. Depois poderão surgir manchas rochas no mesmo local.
- Que os possíveis riscos à minha saúde física e mental são: relacionados a alguns exames complementares que poderei realizar. Fui informado(a) que todos os exames complementares serão realizados em locais adequados por profissionais habilitados. Para a nasofibroscopia e a tomografia computadorizada pode ser necessário que eu/ meu (minha) filho(a)/tutela receba um calmante/anestesia. Fui informado(a) que a anestesia pode, em alguns casos, fazer o coração bater mais rápido, ocasionar dificuldade para respirar, dor de cabeça, aumento de saliva na boca e agitação, mas que todos esses sintomas são temporários. Estou ciente que todo material utilizado na coleta de sangue para cariótipo será descartável e que os procedimentos serão realizados por profissionais capacitados, com equipamentos de proteção individual adequados, como luvas, avental e máscaras descartáveis, minimizando assim, riscos de infecção ou contaminação.

- Que deverei contar com a seguinte assistência: no Serviço de Genética Clínica do HUPAA/UFAL e no Laboratório de Citogenética Humana do CPML/Uncisal, sendo responsáveis a Dr^a. Isabella Lopes Monlleó e o Dr Marshall Ítalo Barros Fontes.
- Que os benefícios que deverei esperar com a minha participação, mesmo que não diretamente são: **(a)** definição do diagnóstico, tratamento, prognóstico e aconselhamento genético da fenda orofacial apresentada por mim/meu (minha) filho(a)/tutela e **(b)** melhoria, no futuro, do atendimento a pessoas com fendas orofaciais no SUS em Alagoas.
- Que a minha participação será acompanhada do seguinte modo: nas consultas ambulatoriais por médico geneticista, na realização de exames complementares e na coleta de sangue, por profissionais tecnicamente habilitados pertencentes aos serviços onde estes procedimentos serão realizados.
- Que, sempre que desejar serão fornecidos esclarecimentos sobre cada uma das etapas do estudo.
- Que, a qualquer momento, eu poderei recusar a continuar participando do estudo e, também, que eu poderei retirar este meu consentimento, sem que isso me traga qualquer penalidade ou prejuízo.
- Que as informações conseguidas através da minha participação não permitirão a identificação da minha pessoa, exceto aos responsáveis pelo estudo,
e que a divulgação das mencionadas informações só será feita entre os profissionais estudiosos do assunto.
- Que eu deverei ser indenizado por qualquer despesa que venha a ter com a minha participação nesse estudo e, também, por todos os danos que venha a sofrer pela mesma razão, sendo que, para essas despesas, foi-me garantida a existência de recursos.

Finalmente, tendo eu compreendido perfeitamente tudo o que me foi informado sobre a minha participação no mencionado estudo e estando consciente dos meus direitos, das minhas responsabilidades, dos riscos e dos benefícios que a minha participação implica, concordo em dele participar e para isso eu DOU O MEU CONSENTIMENTO SEM QUE PARA ISSO EU TENHA SIDO FORÇADO OU OBRIGADO.

Endereço d(o,a) participante-voluntári(o,a)

Domicílio: (rua, praça, conjunto):

Bloco: /Nº: /Complemento:

Bairro: /CEP/Cidade: /Telefone:

Ponto de referência:

Contato de urgência: Dra. Isabella Lopes Monlleó - (82) 3315-6800

Endereço d(os,as) responsável(eis) pela pesquisa:

Instituição: Serviço de Genética Clínica/Hospital Universitário/Universidade Federal de Alagoas

Endereço Avenida Lourival de Melo Mota S/N. Tabuleiro do Martins, CEP: 57072-970, Maceió-AL

Telefones p/contato: 3214-1110

Endereço d(os,as) responsável(,is) pela pesquisa:

Instituição: Núcleo Saúde da Criança e do Adolescente / Faculdade de Medicina
/Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas

Endereço Rua Dr. Jorge de Lima, 113. Trapiche da Barra, CEP: 57010-382,
Maceió-AL

Telefones p/contato: 3315.6800

ATENÇÃO: Para informar ocorrências irregulares ou danosas durante a sua participação no estudo, dirija-se ao:

Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Alagoas:

**Prédio da Reitoria, sala do C.O.C., Campus A.C. Simões, Cidade
Universitária**

Telefone: 3214-1041

Maceió, _____, de _____ de 2009.

(Assinatura ou impressão datiloscópica d(o,a)
voluntári(o,a) ou responsável legal
Rubricar as demais folhas)

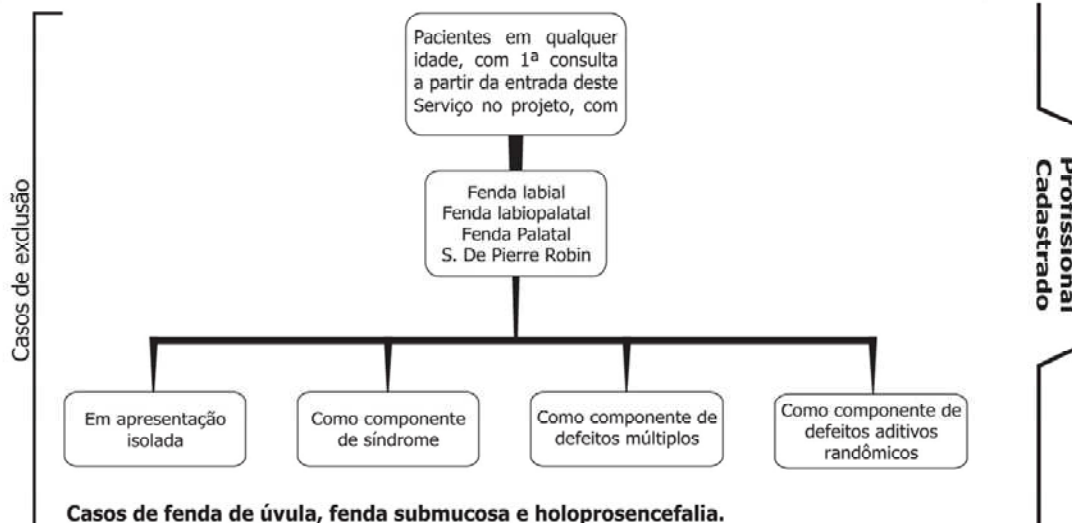
Nome e Assinatura do(s) responsável(eis)
pelo estudo
(Rubricar as demais páginas)



Seção a ser preenchida pelo Centro Coordenador

Código do Hospital:

Código do Caso:



PARA ESCLARECIMENTO DE DÚVIDAS QUANTO AOS CRITÉRIOS DE INCLUSÃO/EXCLUSÃO, PREENCHIMENTO DO FORMULÁRIO E TERMINOLOGIA ADOTADA, CONSULTE O MANUAL. POR FAVOR, NÃO DEIXE QUESTÕES SEM RESPOSTA

SEÇÃO A SER PREENCHIDA POR PROFISSIONAL CADASTRADO NO PROJETO CRÂNIO-FACE BRASIL

A Informações gerais referentes ao paciente.

1. Nome do Paciente: _____
2. Número de registro no Hospital ou Serviço: _____
3. Nome da Mãe: _____
4. Nome do Pai: _____
5. Nome do Serviço e Hospital de atendimento: _____
6. Preenchido por: _____
7. Data (dd/mm/aaaa): _____

8. Endereço completo:
(Logradouro e N° da residência)

9. Município:

10. UF:

11. Telefone Residencial: () Celular: ()

Comercial: ()

12. E-mail:

C Informações gerais referentes ao pai do paciente.

13. Data de nascimento do pai: ____/____/____ (dd/mm/aaaa)

14. Município de Nascimento do pai: _____

☐ Sem Informação

15. UF de nascimento do pai: _____ ☐ Sem Informação

☐ Sem Informação

16. Escolaridade do Pai:

☐ Não Alfabetizado☐ Alfabetizado☐ Ensino Fundamental Incompleto☐ Ensino Fundamental Completo (1º ao 9º ano)☐ Ensino Médio Incompleto☐ Ensino Médio Completo (1º ao 3º ano)☐ Ensino Superior Incompleto☐ Ensino Superior Completo

☐ Sem Informação

17. Ocupação do Pai (especifique a atividade): _____

☐ Sem Informação

Para as questões 18 e 19, consulte página X do Formulário ou Pagina Y do manual.

18. Exposição **ocupacional** do pai a agentes químicos ou solventes:

☐ Sim☐ Não☐ Recusou responder

☐ Sem Informação

19. Se houve exposição **ocupacional** do pai a agentes químicos ou solventes, por favor, especifique-os:

☐ Sem Informação

D

Informações gerais referentes à mãe do paciente.

20. Data de nascimento da mãe: ____/____/____ (dd/mm/aaaa)

21. Município de Nascimento da mãe: _____

☐ Sem Informação

22. UF de nascimento da mãe: _____

☐ Sem Informação

23. Escolaridade da mãe: _____

☐ Não Alfabetizado☐ Alfabetizado☐ Ensino Fundamental Incompleto☐ Ensino Fundamental Completo (1º ao 9º ano)☐ Ensino Médio Incompleto☐ Ensino Médio Completo (1º ao 3º ano)☐ Ensino Superior Incompleto☐ Ensino Superior Completo☐ Sem Informação

24. Ocupação da mãe (especifique a atividade): _____

☐ Sem Informação**Para as questões 18 e 19, consulte página X do Formulário ou Pagina Y do manual.**25. Exposição **ocupacional** da mãe a agentes químicos ou solventes:☐ Sim☐ Não☐ Recusou responder☐ Sem Informação26. Se houve exposição **ocupacional** da mãe a agentes químicos ou solventes, por favor, especifique-os: _____☐ Sem Informação**Exemplos de substâncias tóxicas e ocupação relacionada. Refere-se às questões 18 e 19, 25 e 26.**

Substância	Ocupações relacionadas
Tinturas / outras loções	Cabeleireiro(a)
Lavagem a seco / solventes	Lavanderias
Solventes / ácidos / radioatividade	Laboratórios
Corantes / tintas	Impressões / fotografias
Pesticidas / fertilizantes	Agricultura / horticultura
Colas	Indústria de sapatos / couro
Fumaças de solda	Indústrias de soldas
Gases e fumaça de exaustão	Indústria de automóveis
Pinturas / vernizes	Pintores
Resinas / polímeros / benzeno	Indústria de plásticos
Fumaça de petróleo / xilenol	Indústria petrolífera

E

Informações do nascimento do paciente

27. Data de nascimento: ____/____/____ (dd/mm/aaaa)

287. Município de nascimento: _____ () Sem informação

29. UF de nascimento: _____ () Sem Informação

30. Peso: (g) ☐ Sem Informação31. Comprimento: (cm) ☐ Sem Informação32. Perímetro cefálico: (cm) ☐ Sem Informação33. Sexo legal: ☐ Masculino ☐ Feminino ☐ Não definido34. Gemelaridade: ☐ Sim ☐ Não ☐ Sem InformaçãoProfissional
Cadastrado



Seção a ser preenchida pelo Centro Coordenador

Código do Hospital:

Código do Caso:

**SEÇÃO A SER PREENCHIDA POR GENETICISTA
CADASTRADO NO PROJETO CRÂNIO-FACE BRASIL**

35. Nome do paciente: _____

36. Número de registro no Hospital ou Serviço: _____

37. Preenchido por: _____

38. Data do preenchimento (dd/mm/aaaa): _____

F Informações sobre história obstétrica materna, história médica e medicamentosa da mãe no período de 3 meses antes até o final da gravidez do paciente

39. Esta gravidez foi: ☐ Espontânea ☐ Induzida
☐ Sem informação

40. Se a gravidez foi induzida, por favor, especifique os métodos utilizados: _____

41. Tabagismo pela mãe:

☐ Sim ☐ Não ☐ Recusou responder ☐ Sem Informação

42. Se a mãe fumou durante a gravidez, por favor, especifique o **tipo (com ou sem filtro) de cigarro, quantidade diária e período gestacional** em que ocorreu o consumo: _____

43. Consumo de álcool pela mãe:

☐ Sim ☐ Não ☐ Recusou responder ☐ Sem Informação

44. Se a mãe ingeriu bebida alcoólica durante a gravidez, por favor, **tipo de bebida e período gestacional** em que ocorreu o consumo: _____

Geneticista
Cadastrado

45. Consumo de drogas ilícitas pela mãe:

☐ Sim ☐ Não ☐ Recusou responder ☐ Sem Informação

46. Se houve consumo de drogas ilícitas pela mãe, por favor, especifique o **nome da droga e período gestacional** em que ocorreu o consumo: _____

47. Exposições da mãe a teratógenos (inclusive medicamentos) durante a gestação:

☐ Sim ☐ Não ☐ Recusou responder ☐ Sem Informação

48. Se houve consumo exposições da mãe a teratógenos, por favor, especifique **nome do agente e período gestacional em que ocorreu a exposição e duração da exposição**: _____

49. Diagnóstico de epilepsia: ☐ Sim ☐ Não ☐ Sem informação

50. Diagnóstico de diabetes: ☐ Sim ☐ Não ☐ Sem informação

51. Diagnóstico de obesidade: ☐ Sim ☐ Não ☐ Sem informação

52. Outro diagnóstico: ☐ Sim ☐ Não ☐ Sem informação

53. Se a mãe teve algum outro diagnostico durante a gravidez, por favor, especifique-o:

54. Outras intercorrências relevantes durante a gestação:

☐ Sim ☐ Não ☐ Recusou responder ☐ Sem Informação

55. Se houve outras intercorrências relevantes durante a gestação, por favor, especifique-as:

56. Tentativa de interrupção da gravidez:

☐ Sim ☐ Não ☐ Recusou responder ☐ Sem Informação

57. Se houve tentativa de interromper a gravidez, por favor, especifique métodos, via, dose diária e período gestacional _____

G Informações sobre a ascendência paterna.

58. País de nascimento da avó paterno _____

☐ Sem Informação

59. País de nascimento do avô paterno _____

☐ Sem Informação

60. Ascendência étnica do pai do paciente. Assinale todas as alternativas mencionadas durante a consulta.

☐ Nativa (Indígena + Européia Latina + Africana)	☐ Européia Latina
☐ Africana	☐ Européia não-latina
☐ Oriental	☐ Árabe
☐ Sem Informação	☐ Recusou responder
	☐ Judaica
	☐ Outra

61. Se alternativa "outra" foi assinalada para ascendência étnica do pai, por favor, especifique-a:

H Informações sobre a ascendência materna.

62. País de nascimento da avó materna: _____

☐ Sem Informação

63. País de nascimento do avô materna: _____

☐ Sem Informação

Geneticista
Cadastrado

7

64. Ascendência étnica da mãe do paciente. Assinale todas as alternativas mencionadas durante a consulta.

- | | | |
|---|--|----------------------------------|
| ☐ Nativa (Indígena + Européia Latina + Africana) | ☐ Européia Latina | |
| ☐ Africana | ☐ Européia não-latina | ☐ Judaica |
| ☐ Oriental | ☐ Árabe | ☐ Outra |
| ☐ Sem Informação | ☐ Recusou responder | |

65. Se alternativa "outra" foi assinalada para ascendência étnica da mãe, por favor, especifique-a: _____

I Informações sobre a história familiar do paciente

Heredograma (opcional)

Geneticista
Cadastrado

8

66. Consangüinidade entre os genitores:

- ☐ Sim ☐ Não ☐ Recusou responder ☐ Sem Informação

67. Se há consangüinidade entre os genitores, por favor, especifique o tipo (Consulte pag.28 manual):

68. Número total de gravidezes incluindo o paciente, nativos, natimortos e abortos
(Lembre-se que gêmeos correspondem a 01 gravidez):

69. Se há mais de uma gravidez, por favor, preencha o quadro abaixo: (Exemplos de preenchimento dos campos são fornecidos nas 2 primeiras linhas e na pag. X do manual.)

Ordem de nascimento ou número do indivíduo no heredograma	Sexo	Status	Gemelaridade	Nome	Presença de Fenda Orofacial	Caso registrado no PCFB	Presença de outros defeitos graves
1	M	Nativo	não	Victor	não	não	não
2	F	Natimorto	não	Cibelli	sim	não	sim

70. Caso(s) de fendas orofaciais em algum outro parente:

☐ Sim ☐ Não ☐ Recusou responder ☐ Sem Informação

71. Se há casos de fendas orofaciais em qualquer parente (inclusive irmãos) do paciente, por favor, preencha o quadro abaixo (exemplos de preenchimento são fornecidos na primeira linha e na página X do manual):

Nome	No do indivíduo no heredograma ou tipo de parentesco com o paciente	Tipo de fenda (utilize CID-10: Quadro 2)	Presença de outros defeitos congênitos	Paciente examinado por você?	Paciente registrado no PCFB?
Amanda	II-1 (ou tia materna)	Q36.0	não	sim	sim

Geneticista
Cadastrado

Quadro 2: Códigos da Classificação Internacional de Doenças – 10a Edição. Refere-se as questões 71 a 73

	Fenda do Palato
Q36.0: fenda labial bilateral. Q36.0: fenda labial unilateral	Q35.1: fenda do palato duro. Q35.3: fenda do palato mole. Q35.9: fenda palatina não especificada. Q35.5: fenda do palato duro com fenda do palato mole.
Fenda do palato com fenda labial	
Q37.0: fenda do palato duro com fenda labial bilateral. Q37.1: fenda do palato duro com fenda labial unilateral. Q37.2: fenda do palato mole com fenda labial bilateral. Q37.3: fenda do palato mole com fenda labial unilateral.	Q37.4: fenda dos palatos duro e mole com fenda labial bilateral. Q37.5: fenda dos palatos duro e mole com fenda labial unilateral. Q37.8: fenda do palato com fenda labial bilateral, não especificada. Q37.9: fenda do palato com fenda labial unilateral, não especificada.
Q87.0: Seqüência de Pierre Robin	

J

Avaliação clínica do paciente.

72. Assinale as opções abaixo para descrição anatômica da fenda:

	Lado direito		Região mediana	Lado esquerdo	
F. Simonart	() S () N				() S () N
Lábio	() Normal () Fenda comp () Fenda incomp			() Normal () Fenda comp () Fenda incomp	
Alvéolo		() Normal () Fenda comp () Fenda incomp		() Normal () Fenda comp () Fenda incomp	
Palato duro			() Normal () Fenda comp () Fenda incomp		
Palato mole			() Normal () Fenda comp () Fenda incomp		

S = Sim; N = Não; Comp = completa; Incomp = incompleta

73. Código do tipo de fenda: () (Consulte Quadro 2 pag. ou manual pag.9)

74. Presença de outros defeitos na região craniofacial: ☐ sim ☐ não

75. Se há outros defeitos na região craniofacial, por favor, assinale as alterações correspondentes:

Insuficiência velofaringeana: ☐ sim ☐ não ☐ inconclusivo
 Micrognatia: ☐ sim ☐ não ☐ inconclusivo
 Seqüência de Pierre-Robin: ☐ sim ☐ não ☐ inconclusivo
 Agenesia de úvula: ☐ sim ☐ não ☐ inconclusivo
 Outro: ☐ sim ☐ não

Geneticista
Cadastrado

76. Se há outros defeitos na região craniofacial **além dos assinalados**, por favor, descreva-os empregando termos disponíveis nas pags. X do manual. Se necessário, use folhas adicionais.

77. Descreva os defeitos encontrados em qualquer outra região anatômica. Utilize termos disponíveis nas pags. X do manual e, se necessário, folhas adicionais.

78. Há hipótese diagnóstica para este paciente?

☐ sim

☐ não

79. Se há hipótese diagnóstica para esse paciente, por favor, descreva-o nominalmente.

Geneticista
Cadastrado

11

80. Exames complementares e fotografias do paciente (se possível, anexe cópia dos laudos e imagens). Por favor, não deixe alternativas em branco

Nasofibroscopia	☐ sim	☐ não	☐ ainda sem resultado
Radiografias	☐ sim	☐ não	☐ ainda sem resultado
Ecocardiografias	☐ sim	☐ não	☐ ainda sem resultado
Ultrassonografias	☐ sim	☐ não	☐ ainda sem resultado
Cariótipo	☐ sim	☐ não	☐ ainda sem resultado
Fotografias	☐ sim	☐ não	☐ ainda sem resultado
Outro	☐ sim	☐ não	

81. Descreva neste espaço os resultados dos exames assinalados e forneça quaisquer outras informações relevantes. Se necessário, use folhas adicionais.

82. O diagnóstico do paciente foi concluído?

☐ Sim ☐ Não. Encerre o preenchimento do formulário

83. Que evidências usadas para concluir este diagnóstico(mais de uma alternativa pode ser assinalada):

Avaliação clínica e revisão de literatura	☐ Sim	☐ Não
Cariótipo	☐ Sim	☐ Não
Exames moleculares	☐ Sim	☐ Não
Outras	☐ Sim	☐ Não

84. Se outras evidências foram usadas para concluir o diagnóstico, por favor, informe-as:
