



ARTIGO ORIGINAL

## Diagnostic implications of associated defects in patients with typical orofacial clefts<sup>☆,☆☆</sup>



Isabella L. Monlleó<sup>a,\*</sup>, Amanda G.R. de Barros<sup>b</sup>, Marshall I.B. Fontes<sup>c</sup>, Ana K.M. de Andrade<sup>b</sup>, Gisele de M. Brito<sup>b</sup>, Diogo L.L. do Nascimento<sup>d</sup> e Vera L. Gil-da-Silva-Lopes<sup>e</sup>

<sup>a</sup> Faculdade de Medicina, Serviço de Genética Clínica, Hospital Universitário Prof. Alberto Antunes, Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Maceió, AL, Brasil

<sup>b</sup> Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Maceió, AL, Brasil

<sup>c</sup> Núcleo de Saúde Materno-Infantil e do Adolescente, Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (Uncisal), Maceió, AL, Brasil

<sup>d</sup> Laboratório de Citogenética Humana (LCH), Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (Uncisal), Maceió, AL, Brasil

<sup>e</sup> Departamento de Genética Médica, Faculdade de Ciências Médicas (FCM), Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Campinas, SP, Brasil

Recebido em 10 de outubro de 2014; aceito em 16 de dezembro de 2014

### KEYWORDS

Cleft lip;  
Cleft palate;  
Congenital abnormalities;  
Phenotype

### Abstract

**Objectives:** To describe prevalence of associated defects and clinical-genetic characteristics of patients with typical orofacial clefts (OFCs) seen at a reference genetic service.

**Methods:** Descriptive study conducted between September of 2009 and July of 2014. Two experienced dysmorphologists personally collected and coded clinical data using a validated, standard multicenter protocol. Syndromic cases were defined by the presence of four or more minor defects, one or more major defects, or recognition of a specific syndrome. Fisher's exact and Kruskal-Wallis tests were used for statistics.

**Results:** Among 141 subjects, associated defects were found in 133 (93%), and 84 (59.5%) were assigned as syndromic. Cleft palate was statistically associated with a greater number of minor defects ( $p < 0.0012$ ) and syndromic assignment ( $p < 0.001$ ). Syndromic group was associated with low birth weight ( $p < 0.04$ ) and access to surgical treatment ( $p < 0.002$ ). There was no statistical difference between syndromic and non-syndromic groups regarding gender ( $p < 0.55$ ), maternal age of 35 years and above ( $p < 0.50$ ), alcohol ( $p < 0.50$ ) and tobacco consumption ( $p < 0.11$ ), consanguinity ( $p < 0.59$ ), recurrence ( $p < 0.08$ ), average number of pregnancies ( $p < 0.32$ ), and offspring ( $p < 0.35$ ).

DOI se refere ao artigo:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2014.12.001>

<sup>☆</sup> Como citar este artigo: Monlleó IL, de Barros AG, Fontes MI, de Andrade AK, Brito GM, do Nascimento DL, et al. Diagnostic implications of associated defects in patients with typical orofacial clefts. J Pediatr (Rio J). 2015;91:485–92.

<sup>☆☆</sup> Trabalho vinculado à Faculdade de Medicina, Serviço de Genética Clínica, Hospital Universitário Prof. Alberto Antunes, Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Maceió, AL, Brasil.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [isabella.monlleo@gmail.com](mailto:isabella.monlleo@gmail.com) (I.L. Monlleó).

**PALAVRAS-CHAVE**

Fenda de lábio;  
Fenda de palato;  
Anomalias  
congênitas;  
Fenótipo

**Conclusions:** There is a lack of information on syndromic clefts. The classification system for phenotype assignment adopted in this study has facilitated recognition of high prevalence of associated defects and syndromic cases. This system may be a useful strategy to gather homogeneous samples, to elect appropriate technologies for etiologic and genotype-phenotype approaches, and to assist with multi-professional care and genetic counseling

© 2015 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

### Implicações diagnósticas de defeitos associados em pacientes com fendas orofaciais típicas

#### Resumo

**Objetivos:** Descrever a prevalência de defeitos associados e as características genético-clínicas de pacientes com fendas orofaciais típicas (FOT) em um serviço de referência em genética.

**Métodos:** Estudo descritivo feito entre setembro/2009 e julho/2014. Os dados foram colhidos e codificados por dois observadores clínicos com experiência em dismorfologia, com protocolo validado em estudo multicêntrico. Presença de quatro ou mais defeitos *minor*, um ou mais defeitos *major* e diagnóstico de síndrome reconhecida foram critérios usados para classificar o caso como *sindrômico*. Usou-se teste exato de Fisher para análise de variáveis categóricas e o de Kruskal-Wallis para igualdade de médias.

**Resultados:** Entre 141 sujeitos, 133 (93%) apresentavam ao menos um defeito *minor* ou *major* associado, 84 (59,5%) classificados como *sindrômicos*. As fendas de palato estiveram associadas com maior número de defeitos *minor* ( $p < 0,0012$ ) e com a classificação *sindrômica* ( $p < 0,01$ ). O grupo *sindrômico* apresentou maior taxa de baixo peso ( $p < 0,04$ ) e menor acesso a tratamento cirúrgico ( $p < 0,02$ ). Não houve diferenças entre os grupos quanto ao gênero ( $p < 0,55$ ), idade materna  $\geq 35$  anos ( $p < 0,50$ ), ingestão de álcool ( $p < 0,50$ ) e tabagismo ( $p < 0,11$ ), consanguinidade ( $p < 0,59$ ), recorrência familiar ( $p < 0,08$ ) e média de gestações ( $p < 0,32$ ) e de filhos nascidos vivos ( $p < 0,35$ ).

**Conclusões:** Existe escassez de informações sobre fendas *sindrômicas*. O método de classificação fenotípica usado possibilitou a identificação de alta prevalência de defeitos associados e de casos *sindrômicos*. Esse método seria uma opção para homogeneizar amostras, determinar tecnologias com vistas à investigação etiológica e estudos de correlação genótipo-fenótipo, além de colaborar para intervenção multiprofissional e aconselhamento genético.

© 2015 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

## Introdução

O interesse científico sobre as fendas orofaciais típicas (FOT), representadas por fendas paramedianas que envolvem o lábio, o palato ou ambos, remonta a meados do século XVIII.<sup>1,2</sup> O desenvolvimento de ferramentas tecnológicas na era genômica tem possibilitado a ampliação do conhecimento sobre a etiologia, a história natural e os fatores de risco. Todavia, a compreensão das imbricadas relações gene-gene e gene-ambiente e suas repercussões sobre o fenótipo permanece como um importante desafio. Esse conhecimento forma a base teórica sobre a qual devem ser construídas propostas de tratamento e prevenção custo-efetivas.<sup>1-4</sup>

FOT são malformações congênitas com grande impacto epidemiológico, social, psicológico e econômico. A prevalência varia de um caso a cada 500-2.500 nascimentos. Essa variação reflete a interferência de fatores genéticos e ambientais relacionados ao *background* étnico, à região geográfica e às condições nutricionais e de saúde da população.<sup>2-5</sup>

No Brasil, existem problemas no registro epidemiológico de defeitos congênitos. A despeito disto, uma estimativa recentemente publicada previu o nascimento de 2.900 a 4.000 crianças com FOT no país em 2011.<sup>6</sup> Admitindo-se a manutenção da taxa de natalidade no país e considerando-se que o tratamento de uma pessoa com FOT se estende até a idade adulta, essa estimativa de casos novos/ano tem um importante impacto econômico sobre o sistema de saúde.

O reparo cirúrgico da fenda costuma ser percebido pela família como único tratamento necessário. Contudo, uma pessoa com FOT requer suporte continuado de fonoaudiologia, odontologia, otorrinolaringologia e psicologia até a idade adulta e, geralmente, necessita mais de uma intervenção cirúrgica.<sup>1-4</sup>

Estudos longitudinais têm revelado outros aspectos importantes de saúde, entre os quais se destacam uma maior taxa de mortalidade em qualquer idade, maior prevalência de distúrbios psiquiátricos e risco aumentado para câncer de mama, cérebro e cólon no indivíduo e em seus parentes. Nos Estados Unidos da América, estima-se um gasto de 200 mil dólares *per capita* em cuidados de pessoas com FOT ao

longo da vida, considerando tratamento específico, controle e prevenção de comorbidades.<sup>2,3,5</sup>

A prevalência de associação da FOT com outros defeitos congênitos é um aspecto controverso na literatura. O fato é que, na presença de defeitos associados, a FOT deixa de ser uma malformação isolada (FOT não sindrômica), com etiologia multifatorial, e passa a ser classificada como sindrômica. Estima-se que isso ocorra em 30% dos casos de fenda de lábio com ou sem fenda de palato (FL/P) e em 50% dos casos de fenda de palato (FP).<sup>2,3,5,7</sup>

FOT sindrômicas podem ter etiologia reconhecida e ser classificadas como uma síndrome monogênica, cromossômica ou teratogênica, mas também podem não ter etiologia reconhecida e configurar quadros polimalformativos, muitas vezes denominados como defeitos congênitos múltiplos.<sup>2,3,5,7,8</sup>

A classificação da FOT em sindrômica e não sindrômica e o reconhecimento dos defeitos associados e da etiologia subjacente são importantes para a definição do diagnóstico, a estimativa do prognóstico, o planejamento terapêutico e o aconselhamento genético, todos com impacto primário sobre saúde do indivíduo. Esse conhecimento é também importante para a obtenção de informação epidemiológica e para aumentar o poder dos estudos de correlação genótipo-fenótipo.<sup>2,3,5</sup>

O objetivo deste estudo foi descrever a prevalência de defeitos associados e as características genético-clínicas de uma coorte de pacientes com FOT atendidos em um serviço de referência em genética clínica.

## Material e métodos

Estudo descritivo transversal de sujeitos com FOT, em qualquer idade, atendidos no Serviço de Genética Clínica do Hospital Universitário Professor Alberto Antunes da Universidade Federal de Alagoas (SGC/HUPAA-Ufal) entre setembro de 2009 e julho de 2014. Casos de FOT medianas, oblíquas, submucosas e úvula bífida foram excluídos.

Para a coleta de dados foi usado o protocolo clínico da Base Brasileira de Dados Clínicos e Familiares.<sup>9</sup> A avaliação complementar básica compreendeu cariótipo de sangue periférico com bandeamento GTG e resolução de 400 bandas para todos os pacientes, feito no Laboratório de Citogenética Humana da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas.

Em casos específicos foi feito rastreamento de malformações com exames de imagem e aplicadas técnicas complementares de análise genética (hibridação *in situ* por fluorescência [Fish], multiplex ligation-dependent probe amplification [MLPA] e hibridação genômica em *array* [aGH]) no Laboratório de Citogenética e Citogenômica Humana do Departamento de Genética Médica da Universidade Estadual de Campinas.

Classificação e codificação da FOT e defeitos associados foram feitas por dois geneticistas com experiência em dismorfologia, com os métodos descritos por Monlleó et al. (2013).<sup>9</sup> As seguintes definições foram adotadas:<sup>7,8,10-13</sup>

- Defeito *minor*: anormalidades morfológicas que não implicam dano estético ou funcional significativo.

- Síndrome: quadros compostos por FOT associada a defeitos *minor* e/ou *major* com fator etiológico único já demonstrado (ex.: anomalia cromossômica) ou fortemente suspeito com base em sua recorrência em determinado número de casos.

- Defeito congênito múltiplo (DCM): qualquer combinação de FOT com um ou mais defeitos *major* para os quais nenhum fator etiológico foi demonstrado ou suspeito.

A variável desfecho-dependente foi a presença de anormalidades morfológicas associadas à FOT. A amostra foi reagrupada segundo a classificação fenotípica em casos de FOT não sindrômica (presença de até três defeitos *minor*) e casos de FOT sindrômica (presença de quatro ou mais defeitos *minor*, diagnóstico de síndrome e diagnóstico de DCM). As variáveis independentes e suas respectivas categorias de análise foram:

### Características demográficas: idade, gênero

Características maternas, do recém-nascido e familiares: idade materna no momento da concepção, escolaridade materna, consumo de álcool ou tabaco durante a gestação, número de gestações e de nativos por mãe, peso ao nascer (< 2.500 g e ≥ 2.500 g), consanguinidade e história familiar de FOT.

Características clínicas: tipo de FOT, gravidade da fenda labial, tipo de defeito associado, distribuição anatômica dos defeitos *major* e síndromes identificadas, acesso à cirurgia primária da FOT.

Os dados foram tabulados e analisados por meio dos programas Microsoft Excel (Microsoft, 2003. Computer Software, WA, EUA) e Epi-Info™ versão 3.5.2 (Epi Info™, GA, EUA). Foi feita análise descritiva com distribuição de frequências, medidas de tendência central e dispersão. Teste exato de Fisher foi usado para análise de variáveis categóricas e Kruskal-Wallis para igualdade de médias. Adotou-se nível de significância de 5% ( $p < 0,05$ ).

A pesquisa teve as seguintes aprovações éticas: 00907/2009-66 (CEP/Ufal), 0009838/2009-56 (CEP/Uncisal), 059/2008(CEP/Unicamp), 14.733 (Conep) e CAAE 35316314.9.1001.5404.

## Resultados

Entre setembro de 2009 e julho de 2014 foram atendidos 146 pacientes com diagnóstico de FOT. Desse total, após aplicação dos critérios de inclusão, definiu-se a amostra de 141 casos.

As idades variaram até 37 anos (média  $5 \pm 8,48$ ), 94 (67%) sujeitos até 10 anos, 34 (24%) entre 11 e 20 e 13 (9%) acima de 20; 72 (51%) pacientes eram do gênero masculino. A idade materna no momento da concepção variou de 15 a 47 anos (média  $24 \pm 6,92$ ); 18 (15,7%) mães tiveram gestação na adolescência e 13 (11,3%) estavam acima dos 35 anos. Em 81 (58,7%) casos a mãe não havia concluído o ensino fundamental.

A [tabela 1](#) apresenta o comportamento de variáveis clínicas quanto ao tipo de FOT. Houve predomínio das FL/P, presentes em 113 (80%) sujeitos. Essas foram mais frequentes no gênero masculino, enquanto as FP, no gênero feminino

**Tabela 1** Distribuição das características clínicas dos sujeitos de acordo com o tipo de fenda orofacial típica

	FL/P (113)	FP (28)	P
<i>Sexo</i>			
Masculino	65 (57,5)	7 (25)	0,0018 <sup>a</sup>
Feminino	48 (42,5)	21 (75)	
<i>Defeitos associados</i>			
Sem defeitos	8 (7)	-	0,10 <sup>a</sup>
Apenas defeitos <i>minor</i>	82 (73)	18 (64)	
Defeitos <i>minor</i> + <i>major</i>	23 (20)	10 (36)	
Apenas defeitos <i>major</i>	-	-	
<i>Defeito minor</i>			
1-3	48 (46)	7 (25)	0,037 <sup>a</sup>
≥ 4	57 (54)	21 (75)	
Média	4,2 (± 2,8)	6,5 (± 3,3)	0,0012 <sup>b</sup>
<i>Defeito major</i>			
1-3	21 (91)	9 (90)	0,51 <sup>a</sup>
≥ 4	2 (9)	1 (10)	
Média	1,6 (± 0,9)	1,8 (± 0,9)	0,44 <sup>b</sup>
<i>Classificação fenotípica</i>			
FOT não síndrômica	51 (45)	6 (21)	0,01 <sup>a</sup>
FOT síndrômica	62 (55)	22 (79)	

FL/P, fenda de lábio ou fenda de lábio e palato; FP, fenda de palato; FOT, fenda orofacial típica.

<sup>a</sup> Teste exato de Fisher.

<sup>b</sup> Kruskal-Wallis.

( $p < 0,001$ ). Quanto à gravidade, as fendas unilaterais ocorreram em 79 (70%) casos, 53 das quais do lado esquerdo, enquanto as bilaterais ocorreram em 34 (30%) sujeitos.

Defeitos associados de qualquer natureza (*minor* ou *major*) foram verificados em 105 (93%) casos de FL/P e em 28 (100%) de FP. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos FL/P e FP em relação ao tipo de defeito associado ( $p < 0,10$ ). Todavia, a presença de quatro ou mais defeitos *minor* foi maior no grupo de FP ( $p < 0,0012$ ). A localização anatômica, o tipo e o número de sujeitos com defeitos *major* específicos são apresentados na [tabela 2](#). A região craniofacial, o sistema cardiovascular e musculoesquelético foram os sítios mais frequentemente acometidos.

Com relação à classificação fenotípica, 84 (59,6%) casos foram codificados como FOT síndrômica, mais prevalentes no grupo de FP ( $p < 0,01$ ) ([tabela 1](#)). Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de FOT síndrômica e não síndrômica quanto à distribuição por gênero ( $p < 0,55$ ), idade materna de risco para cromossomopatias ( $p < 0,50$ ), ingestão materna de álcool ( $p < 0,50$ ), tabagismo materno ( $p < 0,11$ ), consanguinidade parental ( $p < 0,59$ ), recorrência familiar ( $p < 0,08$ ), média de gestações ( $p < 0,32$ ) e média de filhos nascidos vivos ( $p < 0,35$ ). Por outro lado, o grupo de FOT síndrômica apresentou maior taxa de baixo peso ( $p < 0,04$ ) e menor acesso a tratamento cirúrgico ( $p < 0,02$ ) ([tabela 3](#)).

Entre os 84 pacientes codificados como FOT síndrômica, 44 (52%) apresentavam quatro ou mais defeitos *minor*, 18 (22%) tinham um ou mais defeitos *major* que compunham quadros de DCM e 22 (26%) apresentavam síndromes reconhecidas.

Cariótipo convencional de sangue periférico, feito em 115 (81,5%) sujeitos, identificou sete casos com anormalidades. Entre esses, quatro pertenciam ao grupo de FOT

**Tabela 2** Localização anatômica, tipo e número de sujeitos com defeitos *major*

Sítio anatômico	Tipo de defeitos
Crânio e face	Microcefalia (12), anoftalmia/microftalmia bilateral, coloboma de retina, ápice do nariz bífido, orelhas de formato rudimentar (2), hipoplasia de íris e córnea, agenesia de dentes, agenesia de ducto lacrimal, microssomia hemifacial
Sistema cardiovascular	Comunicação interatrial (7), comunicação interventricular
Sistema musculoesquelético	Nanismo com membros curtos, artrogrifose (3), ausência parcial de membro inferior, fusão de costelas, defeito de segmentação de vértebras
Trato geniturinário	Hipopspádia, ambiguidade genital, agenesia renal, micropênis (2), criptorquia bilateral
Mãos e pés	Sindactilia em mãos, hipoplasia de falanges distais de mãos e pés, polidactilia pós-axial, defeitos transversos terminais
Pele e anexos	Pterígio (3)
Trato gastrointestinal	Atresia de esôfago, ânus imperfurado
Sistema nervoso central	Hidrocefalia

**Tabela 3** Distribuição das características clínicas dos sujeitos de acordo com o tipo de fenda orofacial típica

	FOT síndrômica (84)	FOT não síndrômica (57)	P
<b>Sexo</b>			
Masculino	43 (51)	29 (51)	0,55 <sup>a</sup>
Feminino	41 (49)	28 (49)	
<b>Peso ao nascer</b>			
< 2.500 g	19 (31)	4 (13)	0,04
≥ 2.500 g	43 (69)	27 (87)	
<b>Idade materna ≥ 35 anos</b>	9 (12)	4 (10)	0,50
<b>Ingestão materna de álcool</b>	22 (26,5)	14 (25)	0,50
<b>Tabagismo materno</b>	16 (19,5)	17 (29,8)	0,11
<b>Consanguinidade parental</b>	9 (10,8)	6 (10,5)	0,59
<b>Recorrência familiar</b>	18 (21,7)	19 (34)	0,08
<b>Acesso ao tratamento cirúrgico</b>	46 (54,8)	41 (71,9)	0,02
<b>Número total de gestações</b>			
1	13 (15,7)	11 (19,3)	0,32 <sup>b</sup>
2-4	51 (61,4)	25 (43,9)	
≥ 5	19 (22,9)	21 (36,8)	
Média	3,5 (± 2,5)	4,3 (± 3,2)	
<b>Número de nascidos vivos na prole materna</b>			
1	15 (18)	10 (17,5)	0,35 <sup>b</sup>
2-4	55 (66,3)	28 (49,1)	
≥ 5	13 (15,7)	19 (33,4)	
Média	3,1 (± 2,2)	4 (± 3,1)	

FOT, fenda orofacial típica.

<sup>a</sup> Teste exato de Fisher.

<sup>b</sup> Kruskal-Wallis.

síndrômica e apresentaram anormalidade cromossômica não balanceada, enquanto três apresentaram polimorfismo cromossômico (inversão pericêntrica do cromossomo 9). Dois entre esses últimos preencheram critérios do grupo de FOT não síndrômica e um apresentava quatro sinais *minor* (hiperextensibilidade dos cotovelos, escoliose, cúbito valgo, genu valgo e *recurvatum*), sem diagnóstico nosológico estabelecido.

Sete casos de FOT síndrômica (DCM) foram incluídos em um protocolo específico de investigação com aGH. Um paciente mostrou duplicação de 9,2 Mb na região 16p13.2-16p13.3 (46,XX,ish ins[22;16][q13;p13.2p13.3]) relacionada ao fenótipo. Dois pacientes não apresentaram *Copy Number Variation* (CNVs) e quatro apresentaram deleções ou duplicações em regiões desprovidas de genes causativos conhecidos. A [tabela 4](#) apresenta a lista de síndromes e recursos laboratoriais usados como evidência para o diagnóstico dos sujeitos.

## Discussão

É fato que o tratamento cirúrgico é etapa fundamental para o início da reabilitação de indivíduos com FOT. Nesse contexto, é possível que a avaliação genética não seja entendida como necessária em um primeiro momento. Entretanto, o reconhecimento de defeitos associados e da etiologia tem impacto tanto na decisão sobre o plano de tratamento quanto no aconselhamento genético da família.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda atendimento multiprofissional, no qual a avaliação genética está

incluída. Essa é baseada na feitura de exame físico minucioso que valoriza o reconhecimento e a análise de sinais dismórficos e permite a distinção entre FOT síndrômica e FOT não síndrômica.<sup>14</sup>

Apesar da alta prevalência, a oferta de serviços na área das FOT ainda é precária em muitas partes do mundo. No período 1993-2003 ocorreu significativo avanço nessa área no Sistema Único de Saúde (SUS). Atualmente, o Brasil dispõe de uma rede de serviços multidisciplinares credenciados pelo Ministério da Saúde para reabilitação clínico-cirúrgica, todavia poucos contam com médicos geneticistas. A regulação do acesso se dá via Central Nacional de Regulação da Alta Complexidade.<sup>15</sup>

O Estado de Alagoas não dispõe de serviços multidisciplinares para pessoas com FOT. A atenção básica e de média complexidade nessa área também não estão estruturadas. Como consequência, muitos pacientes acessam apenas tratamento cirúrgico oferecido por organizações não governamentais que, embora possam trazer benefícios individuais, não configuram uma política de saúde capaz de modificar o cenário de iniquidade e fragmentação do cuidado.<sup>16</sup>

Quanto à avaliação diagnóstica e ao aconselhamento genético, o SGC/HUPAA-Ufal é o único local disponível para atendimento à livre demanda do SUS no estado. Esse serviço tem mantido um ambulatório específico para pacientes e famílias com FOT desde 2009.<sup>16</sup> O perfil genético-clínico descrito neste estudo se refere aos pacientes atendidos por meio desse ambulatório.

Características demográficas e maternas revelam discreto predomínio do gênero masculino e ampla variação de

**Tabela 4** Síndromes identificadas e respectivas evidências diagnósticas

Síndrome identificada	N	Tipo de FOT	Evidência diagnóstica
Síndrome do cromossomo 15 em anel: 46,XY,r(15) <sup>20</sup>	1	FL/P	CTP banda G
Síndrome de Greig	1	FP	Clínica
Síndrome Del22q11: [46,XY,ish del(22)(q11.2q11.2)(TUPLE1-)], Síndrome oculofaciocardiodental	1	FL/P	Fish e MLPA
Síndrome Charge	1	FL/P	Clínica
Associação Vater	1	FL/P	Clínica
Displasia espondiloepifisária	1	FP	Radiológica
Síndrome de Waardenburg	1	FL/P	Clínica
Síndrome de Escobar	1	FP	Clínica
Síndrome acrofrontofacionasal	1	FL/P	Clínica
Síndrome de Emanuel: 47,XX,+der(22)t(11;22)(q23;q11)mat <sup>20</sup>	1	FP	CTP banda G
Síndrome da microduplicação16p13.3: 46,XX,ish ins(22;16)(q13;p13.2p13.3)	1	FP	FISH e aGH
Síndrome de Seathre-Chotzen	2	FL/P(2)	Clínica
Síndrome de Roberts	1	FL/P	Clínica
Síndrome de Goldenhar	2	FP e FL/P	Clínica
Displasia ectodérmica ectrodactilia	1	FL/P	Clínica
Síndrome das bridas amnióticas	1	FL/P	Clínica
Síndrome de Moebius	1	FP	Clínica
Síndrome de Kallmann	1	FL/P	Clínica
Síndrome de Edwards em mosaico: (46,XX/47,XX + 18)	1	FL/P	CTP banda G

CTP, cariótipo; Fish, hibridação *in situ* com fluorescência; MLPA, *multiplex ligation-dependent probe amplification*; aCGH, hibridação genômica em *array*.

idade dos pacientes no momento do primeiro atendimento e das mães no momento da concepção, essas predominantemente com baixa escolaridade.

Apenas 1/4 dos sujeitos estava abaixo de um ano de idade na primeira consulta. Considerando o aspecto facial dismórfico em casos de FOT, seria esperado que a grande maioria tivesse sido encaminhada para avaliação precocemente. O pouco conhecimento da natureza genética das FOT e o limitado acesso aos serviços de genética observado de modo geral no Brasil<sup>17</sup> podem ser fatores implicados.

Quase 1/3 das mães estava em faixa etária de risco ( $\leq 18$  e  $\geq 35$  anos) no momento da concepção. A gravidez na adolescência envolve riscos relacionados com problemas no trabalho de parto, prematuridade, baixo peso e hipóxia, principalmente devido à imaturidade do sistema reprodutivo, má nutrição materna e uso frequente de drogas, lícitas ou ilícitas.<sup>18</sup> Por outro lado, as anomalias consequentes às aberrações cromossômicas numéricas aumentam consideravelmente com o avançar da idade das mulheres no momento da gravidez a partir dos 35 anos.<sup>19,20</sup> A baixa escolaridade materna, verificada na maioria dos casos desta amostra, é outro fator de risco relacionado com incidência aumentada de prematuridade, baixo peso ao nascer e defeitos congênitos na prole.<sup>18</sup>

O predomínio de FL/P sobre FP, das fendas unilaterais sobre as bilaterais, do acometimento do lado esquerdo sobre o direito e a associação estatística entre FL/P e gênero masculino e FP e gênero feminino corroboram as características clássicas das FOT.<sup>2-4</sup> Pequenas variações de frequência entre subgrupos podem ser justificadas pelo tamanho da amostra.

A associação das FOT com outros defeitos morfológicos tem sido objeto de vários estudos ao redor do mundo.<sup>21-27</sup> Diferenças quanto à experiência do examinador, idade do paciente, variabilidade de expressão clínica, disponibilidade

de recursos tecnológicos, especialmente exames de imagem, critérios de inclusão/exclusão, tipo de classificação adotada, entre outros, são aspectos responsáveis por taxas tão discrepantes quanto 3% e 63%.<sup>2-4,7,28</sup>

A inclusão de defeitos *minor*, o tamanho e a origem da amostra – serviço de genética – e a feita de avaliação clínica por médicos experientes em dismorfologia podem justificar a alta frequência de defeitos associados verificada nesta amostra.

Diversos autores recomendam a exclusão de defeitos *minor* por considerá-los uma importante fonte de heterogeneidade para estudos epidemiológicos. Além do reconhecimento de que esses defeitos não implicam prejuízos significativos, outras razões para excluí-los são a baixa taxa de concordância na forma de registro feito por diferentes profissionais e a variabilidade relacionada a diferenças sexuais, étnicas e de idade de manifestação.<sup>10-13</sup>

Por outro lado, está estabelecido o valor preditivo dos defeitos *minor* tanto para o rastreamento de anormalidades *major* quanto para a definição diagnóstica de síndromes mais facilmente reconhecidas, mediante a análise do conjunto de dismorfias em lugar da valorização excessiva de um sinal clínico isolado.<sup>10-13</sup>

A despeito das diferenças metodológicas entre os estudos, admite-se que em 20% dos recém-nascidos com três ou mais sinais *minor*, um *major* é detectado.<sup>10,12</sup> Considerando a ampla variação de idade e a presença de FOT como sinal *major* presente em todos os casos, optou-se nesta análise por estabelecer o ponto de corte de quatro ou mais sinais *minor* para classificar o caso como potencialmente sindrômico. Destaca-se, também, que no presente estudo os observadores clínicos foram os mesmos em todos os casos (ILM e MIBF), o que reforça a uniformidade da avaliação morfológica.

Foi observada elevada frequência de defeitos *minor* e *major* na amostra, sem associação preferencial com o tipo de FOT. Por outro lado, o grupo de FP apresentou maior número de defeitos associados. Esse resultado corrobora a literatura, uma vez que as FP têm sido mais frequentemente relacionadas a quadros síndrômicos.<sup>2-4</sup>

Destaca-se que todos os pacientes com defeitos *major* também apresentavam defeitos *minor*. Nesses, os sítios anatômicos mais acometidos foram semelhantes aos descritos na literatura, cuja frequência é variável, devido, novamente, ao emprego de diferentes métodos de seleção de amostra.<sup>21-24,27</sup>

Considerando a classificação fenotípica, observou-se que o grupo de FOT síndrômica predominou sobre o grupo de FOT não síndrômica e esteve estatisticamente associado à FP. A frequência de casos de FOT síndrômica foi maior do que a descrita na literatura tanto no grupo FL/P quanto no grupo FP.<sup>2-4</sup> Esses resultados devem estar relacionados à ampliação do critério de definição de casos síndrômicos adotado neste estudo.

A ausência de diferenças entre os grupos de FOT síndrômica e FOT não síndrômica quanto a variáveis maternas e familiares provavelmente reflete a heterogeneidade etiológica do grupo síndrômico e o tamanho amostral. A frequência elevada de uso de álcool e tabaco durante a gestação é preocupante e requer ações de educação em saúde. Consanguinidade e recorrência familiar, também importantes nessa amostra, são fatores de risco que devem receber a atenção dos profissionais de saúde para adequada abordagem preventiva.<sup>29,30</sup> A associação entre FOT síndrômica e baixo peso ao nascer é esperada em face da maior gravidade clínica observada nesses casos.<sup>1,2,4,5</sup>

A ausência de diferenças entre os grupos de FOT síndrômica e FOT não síndrômica quanto ao número de gestações pode refletir o desconhecimento da população sobre o caráter hereditário das FOT e a dificuldade de atendimento em genética para diagnóstico e aconselhamento genético. A falta de diagnóstico, condutas antecipatórias e planejamento terapêutico, proporcionados pela avaliação genética, assim como o curso clínico mais grave, podem ser parte dos motivos que justificam o acesso significativamente menor ao tratamento cirúrgico no grupo de FOT síndrômica.

Aberrações cromossômicas são tradicionalmente associadas com FOT.<sup>2,3,5,7</sup> Nesta amostra o cariótipo foi elucidativo da etiologia em três casos (46,XY,r(15), 47,XX,+der(22)t(11;22)(q23;q11)mat e 46,XX/47,+18) e indicativo da etiologia em um 46,XX,add(22)(q13). Nesse último, foi reconhecida a síndrome da microduplicação 16p13.3, cujos detalhes clínicos e genéticos serão objeto de publicação específica.

Em um paciente com cariótipo normal, a técnica de MLPA identificou a deleção 22q11.2[46,XY,ish del(22)(q11.2)q11.2], coerente com a suspeita clínica, resultado confirmado por Fish. Os casos de DCM também com cariótipo normal, mas que permaneceram sem diagnóstico etiológico, reforçam a importância do seguimento clínico e do emprego de recursos laboratoriais de maior densidade tecnológica em situações selecionadas. Destaca-se que entre os casos definidos como síndromes a maioria foi diagnosticada com base em critérios clínicos, o que reforça a importância da avaliação genética.

Ao valorizar defeitos associados (*minor* e *major*), este estudo traz uma abordagem inédita e de fácil aplicação prática para a codificação e classificação das FOT. A proposta amplia o conceito e delimita a fronteira entre FOT síndrômica e FOT não síndrômica, com bases clínicas.

Além da possibilidade de planejar a reabilitação clínico-cirúrgica em consonância com as necessidades de saúde específicas de cada indivíduo, o uso dessa proposta poderia contribuir para homogeneizar a seleção de amostras e ordenar o uso de novas tecnologias para estudos etiológicos e de correlação genótipo-fenótipo nas FOT. Espera-se que essa abordagem seja reproduzida em estudos com amostras maiores, a fim de reunir subsídios para avaliar suas limitações e potencialidades.

## Financiamento

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Alagoas (Fapeal), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – Programa Interinstitucional de Bolsas de Iniciação Científica (CNPq/Pibic) e Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp).

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Referências

1. Marazita ML. The evolution of human genetic studies of cleft lip and cleft palate. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2012;13:263–83.
2. Leslie EJ, Marazita ML. Genetics of cleft lip and cleft palate. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2013;163:246–58.
3. Dixon MJ, Marazita ML, Beaty TH, Murray JC. Cleft lip and palate: understanding genetic and environmental influences. *Nat Rev Genet.* 2011;12:167–78.
4. Mossey PA, Shaw WC, Munger RG, Murray JC, Murthy J, Little J. Global oral health inequalities: challenges in the prevention and management of orofacial clefts and potential solutions. *Adv Dent Research.* 2011;23:247–58.
5. Setó-Salvia N, Stanier P. Genetics of cleft lip and/or cleft palate: association with other common anomalies. *Eur J Med Genet.* 2014;57:381–93.
6. Wehby GL. Avançando e priorizando a pesquisa sobre fissuras orais no Brasil. *J Pediatr (Rio J).* 2013;89:112–5.
7. Wyszynski DF, Sárközi A, Czeizel AE. Oral clefts with associated anomalies: methodological issues. *Cleft Palate Craniofac J.* 2006;43:1–6.
8. 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). *Cleft Palate Craniofac J.* 2011;48:66–81.
9. Monlleó IL, Fontes MIB, Ribeiro EM, Souza J, Leal GF, Vera Gil-da-Silva-Lopes V, et al. Implementing the Brazilian database on orofacial clefts. *Plast Surg Int.* 2013;2013:641570.
10. Leppig KA, Werler MM, Cann CI, Cook CA, Holmes LB. Predictive value of minor anomalies I. Association with major malformations. *J Pediatr.* 1987;110:531–7.
11. Merks JH1, van Karnebeek CD, Caron HN, Hennekam RC. Phenotypic abnormalities: terminology and classification. *Am J Med Genet A.* 2003;123A:211–30.

12. Chambers CD. Value of the small cohort study including a physical examination for minor structural defects in identifying new human teratogens. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2011;51:16–20.
13. Garne E, Dolk H, Loane M, Wellesley D, Barisic I, Calzolari E, et al., Eurocat Working Group. Paper 5: surveillance of multiple congenital anomalies: implementation of a computer algorithm in European registers for classification of cases. *Birth Defects Res (Part A)*. 2001;91:S44–50.
14. World Health Organization (WHO). Addressing the global challenges of craniofacial anomalies. Geneva, WHO, 2006.
15. Monlleó IL, Gil-da-Silva-Lopes VL. Anomalias craniofaciais: descrição e avaliação das características gerais da atenção no Sistema Único de Saúde. *Cad Saude Publica*. 2006;22:913–22.
16. Fontes MI, Almeida LN, de Oliveira Reis Junior G, Filho JI, Dos Santos KM, Dos Anjos FS, et al. Local strategies to address health needs of individuals with orofacial clefts in Alagoas, Brazil. *Cleft Palate Craniofac J*. 2013;50:424–31.
17. Horovitz DD, de Faria Ferraz VE, Dain S, Marques-de-Faria AP. Genetic services and testing in Brazil. *J Community Genet*. 2013;4:355–75.
18. dos Santos GH, Martins Mda G, Sousa Mda S. Gravidez na adolescência e fatores associados com baixo peso ao nascer. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2008;30:224–31.
19. Donoso E, Carvajal JA, Vera C, Poblete JA. La edad de lamujer como factor de riesgo de mortalidad materna, fetal, neonatal e infantil. *Rer Med Chile*. 2014;142:168–74.
20. Laopaiboon M, Lumbiganon P, Intarut N, Mori R, Ganchimeg T, Vogel JP, et al. Advanced maternal age and pregnancy outcomes: a multicountry assessment. *BJOG*. 2014;21 Suppl 1:49–56.
21. Sekhon PS, Ethunandan M, Markus AF, Krishnan G, Rao CB. Congenital anomalies associated with cleft lip and palate – An analysis of 1623 consecutive patients. *Cleft Palate Craniofac J*. 2011;48:371–8.
22. Matulevičienė A, Preikšaitienė E, Linkevičienė L, Radavičius M, Molytė A, Utkus A, et al. Heterogeneity of oral clefts in relation to associated congenital anomalies. *Medicina (Kaunas)*. 2013;49:61–6.
23. Altunhan H, Annagür A, Konak M, Ertügrül S, Örs R, Koc H. The incidence of congenital anomalies associated with cleft palate/cleft lip and palate in neonates in the Konya region, Turkey. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2012;50:541–4.
24. Mathias B, Forrester BS, Ruth D, Merz MS. Structural birth defects associated with oral clefts in Hawaii, 1986 to 2001. *Cleft Palate Craniofac J*. 2006;43:352–62.
25. Genisca AE, Frias JL, Broussard CS, Honein MA, Lammer EJ, Moore CA, et al. Orofacial clefts in the national birth defects prevention study, 1997–2004. *Am J Med Genet Part A*. 2009;149A:1149–58.
26. Rittler M, Cosentino V, López-Camelo JS, Murray JC, Wehby G, Castilla EE. Associated anomalies among infants with oral clefts at birth and during a 1-year follow-up. *Am J Med Genet Part A*. 2011;155:1588–96.
27. Sárközi A, Wyszynski DF, Czeizel AE. Oral clefts with associated anomalies: findings in the Hungarian Congenital Abnormality Registry. *BMC Oral Health*. 2005;5:4.
28. 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.
29. Oginni FO, Adenekan AT. Prevention of oro-facial clefts in developing world. *An Max Surg*. 2012;2:163–9.
30. Gil-da-Silva-Lopes VL, Monlleó IL. Risk factors and the prevention of oral clefts. *Braz Oral Res*. 2014;28 Spec:1-5.