



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS**  
**CAMPUS A. C. SIMÕES**  
**INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE**  
**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ALBERTO ANTUNES**

GRAZIELE REGINA SOUZA DA SILVA

**Perfil genético-clínico de famílias com recorrência de fendas orofaciais  
não-sindrômicas atendidas no Serviço de Genética Clínica do HUPAA-UFAL,  
2009-2021**

**MACEIÓ - AL**

**2022**

GRAZIELE REGINA SOUZA DA SILVA

**Perfil genético-clínico de famílias com recorrência de fendas orofaciais  
não-sindrômicas atendidas no Serviço de Genética Clínica do HUPAA-UFAL,  
2009-2021**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado como exigência parcial  
para a obtenção do título de Bacharel  
em Ciências Biológicas, ao Instituto de  
Ciências Biológicas e da Saúde, da  
Universidade Federal de Alagoas –  
Campus A. C. Simões

Orientadora: Dra. Isabella Lopes  
Monlleó

Coorientadora: Dra. Débora de Paula  
Michelatto

**MACEIÓ - AL**

**2022**

**Catálogo na Fonte**  
**Universidade Federal de Alagoas**  
**Biblioteca Central**  
**Divisão de Tratamento Técnico**

Bibliotecário: Marcelino de Carvalho Freitas Neto – CRB-4 – 1767

S586p Silva, Grazielle Regina Souza da.  
Perfil genético-clínico de famílias com recorrência de fendas orofaciais não-sindrômicas atendidas no Serviço de Genética Clínica do HUPAA-UFAL, 2009-2021 / Grazielle Regina Souza da Silva. – Maceió, 2022.  
71 f. : il.

Orientadora: Isabella Lopes Monlleó.

Co-orientadora: Débora de Paula Michelatto.

Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso em Ciências Biológicas: bacharelado) – Universidade Federal de Alagoas. Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde. Maceió, 2022.

Bibliografia: f. 42-46.

Anexos: f. 48-71.

1. Anormalidades craciofaciais. 2. Fenda orofacial. 3. Fator regulador 6 de interferon. I. Título.

CDU: 575

Dedico este trabalho para minha avó, que não pode ver a formatura da neta, mas que tenho certeza que torcia muito por mim. Esse trabalho é seu, Creuzinha.

## AGRADECIMENTOS

Há muitas pessoas, instituições e órgãos a quem posso agradecer pela realização deste trabalho, mas a primeira a quem preciso agradecer é a mim mesma. Obrigada Grazi por não ter desistido de nós e nem do nosso sonho, foi difícil mas nós conseguimos. Muito obrigada.

Agradeço a minha família, minha mãe Patricia, que é uma grande inspiração para continuar acreditando em quem somos e naquilo que podemos nos tornar. Ao meu irmão Gabriel, por me ouvir e ser um grande amigo nessa caminhada tão difícil, pelas noites que chego em casa e ele vem conversar balela e por nunca duvidar que o que eu faço é importante, e minha irmã Gabriele, me acompanha desde pequena e com ela aprendi o quanto é importante olhar para si mesmo com amor, obrigada irmã.

Agradeço ao meu namorado Ytalo, que esteve comigo durante esse período difícil, me ajudou em tudo o que pode e quando eu não podia, segurou minha mão, me acalmou mas não deixou desistir. Seu apoio, empatia, carinho e paciência foram fundamentais para que eu pudesse realizar esse sonho. Muito obrigada pelas palavras de incentivo, por ser um ombro amigo, ouvinte, por ver e me fazer acreditar que tenho muito potencial e que sim, eu posso conquistar o mundo e que ele é muito grande para não ser explorado. Acredite, nada disso teria sido mais fácil sem você para me ajudar.

Agradeço a Jéssika, que é uma grande amiga e uma irmã mais velha, e além disso me mostrou que a ciência por mais que às vezes possa ser injusta é linda, que devo trabalhar com responsabilidade e que “se você morrer sua pesquisa não pode parar”. Me ajudou nos momentos mais difíceis e me acolheu, me ouviu, me deu tardes divertidas na sua casa, me deu livros, o computador no qual estou escrevendo o TCC... Obrigada.

Aos meus amigos do Laboratório de Biologia Integrativa, devo a vocês muita gratidão pelo pouco conhecimento que acumulei durante esses anos como graduanda. Agradeço em especial a Luana pelas tardes com chás de maracujá, erva cidreira e camomila com mel, João por ter me ensinado tanto sobre genética e André por ter me ajudado com a minha primeira extração e PCR. Agradeço a todos pelos ensinamentos. Além de vocês, Anny, Isaelly, Bruna, Aline, Matheus e Letícia, vocês fizeram com que as tardes no laboratório fossem mais divertidas e acolhedoras. Tomar um cafezinho durante a tarde hoje tem um significado diferente graças a vocês. Muito obrigada.

Meus amigos do setor de biodiversidade, desde os puxões de orelha até os mais acolhedores abraços, vocês foram de vital importância na minha vida acadêmica e pessoal. Obrigada por tudo.

Aos professores Francis e Salete, suas disciplinas foram as que eu mais tive dificuldade e vocês me ajudaram quando mais precisei de apoio, muito obrigada por acreditarem que eu conseguiria.

Aos meus novos amigos de laboratório, Gabriela, Rayane, Rayssa, Thays, Mirella e Diogo, obrigada pelas tardes divertidas com músicas, conselhos, trabalhos e várias xícaras de café. Em vocês encontrei amigos que tive medo de não encontrar na minha nova caminhada, encontrei ouvidos amigos para as minhas lamúrias, e companheiros de bancada que sempre me ajudaram. Obrigada por tudo.

Agradeço aos professores do Laboratório de Genética Molecular Humana, em especial a professora Isabella por ter acreditado em mim e me orientado, e a professora Débora por me dar todo o apoio necessário. Acreditem, mesmo na etapa final da minha formação, vocês se tornaram meus maiores exemplos de profissionais que quero ser e de acolhimento. Obrigada por todas as orientações e por me ajudarem a cada dia me tornar uma profissional melhor.

Agradeço a minha saudosa mestra Pommy Kim (*in memory*). Pommy, estou me formando, muito obrigada pelo almoço e pelos doces, além de toda a orientação acadêmica e pessoal. Por todas as quintas e sextas maravilhosas com podcast e muita amostra para purificar. Te agradeço com todo o meu coração.

Agradeço a todos os profissionais de saúde mental que me proporcionaram maior qualidade de vida e forças para concluir esta etapa. As psicólogas Nataniely, Miriam e o psiquiatra senhor Praxedes, o meu mais sincero obrigado por tudo e espero que daqui pra frente eu consiga lidar com a vida da maneira mais justa possível, vivendo.

Agradeço a Universidade Federal de Alagoas por proporcionar o aparato necessário para a minha formação. Agradeço também à Fapeal, CNPq, Capes, PPSUS e ao Hospital Universitário por todo o apoio para a realização da pesquisa.

“Da minha aldeia vejo quanto da terra se pode ver do Universo...

Por isso a minha aldeia é tão grande como outra terra qualquer,

Porque eu sou do tamanho do que vejo

E não do tamanho da minha altura...

Nas cidades a vida é mais pequena

Que aqui na minha casa no cimo deste outeiro.

Na cidade as grandes casas fecham a vista à chave,

Escondem o horizonte, empurram o nosso olhar para longe de todo o céu,

Tornam-nos pequenos porque nos tiram o que os nossos olhos nos podem dar,

E tornam-nos pobres porque a nossa única riqueza é ver.”

*(PESSOA, Fernando)*

“É necessário se espantar, se indignar e se contagiar, só assim é possível mudar a realidade.”

*(SILVEIRA, NISE)*

“Quanto mais eu mexia nas coisas e aprendia seu nomes e usos, mais alegre e confiante crescia meu senso de parentesco com o resto do mundo”

*(KELLER, Helen)*

## RESUMO

As Fendas Orofaciais Típicas Não Síndrômicas (FOTNS) são anomalias craniofaciais resultantes da fusão incompleta do lábio superior e/ou palato. Entre os diversos genes associados a estas anomalias, está o gene *IRF6*. O HUPAA é um dos centros participantes do Projeto Crânio-Face Brasil que realiza a coleta de dados clínicos e genéticos dos pacientes portadores de FOT em hospitais voluntários pelo Brasil. Este estudo teve como objetivo descrever o perfil genético-clínico de famílias selecionadas por apresentar recorrência de FOTNS. Foram estudados 29 pacientes, seis se tratam de transmissão genitor (a)-filho(a) e que foram analisadas pela UNICAMP pelo protocolo sequenciamento de exoma. O estudo foi realizado com os éxons 1, 2, 5, 6, e 8. O DNA genômico foi obtido a partir de sangue total periférico dos pacientes, pelo método de fenol clorofórmio. O DNA obtido foi analisado por sequenciamento de Sanger. As sequências foram editadas e comparadas com a sequência selvagem do gene *IRF6* depositada em um banco de dados. As variantes identificadas foram pesquisadas nas bases de dados. Os resultados obtidos corroboram com a literatura, na qual 65,89% são do sexo masculino com FLP. Dos 23 pacientes estudados, 17 tiveram todo o gene *IRF6* sequenciado, não sendo encontrada nenhuma variante patogênica. Duas variantes não têm significado clínico reportado nas bases de dados consultadas. As variantes c.-73T>C (rs861019), c.-75-4A>G (rs2235377) e c.667+27C>G (rs2235375) pode estar associada a FLP, expressa no fenótipo do paciente. O tamanho da amostra não permite generalizações. Apesar disto, verificou-se maior frequência de FLP seguida de FL e FP, sendo a maioria dos casos em pacientes do sexo masculino. Até o momento não foram identificadas alterações patogênicas associadas à FOT em nenhum dos 17 pacientes com o rastreamento de variantes para o gene *IRF6* finalizado.

Palavras Chave: Anomalias craniofaciais, fenda orofacial, *IRF6*

## ABSTRACT

Non-syndromic Typical Orofacial Clefts (FOTNS) are craniofacial anomalies resulting from incomplete fusion of the upper lip and/or palate. Among the various genes associated with these anomalies is the *IRF6* gene. HUPAA is one of the centers participating in the Cranio-Face Brasil Project, which collects clinical and genetic data from patients with FOT in hospitals in Brazil. This study aimed to describe the clinical-genetic profile of families selected for presenting recurrence of FOTNS. A total of 29 patients were studied, six of which involved parent-child transmission and who were treated at UNICAMP using the exome sequencing protocol. The study was carried out with exons 1, 2, 5, 6, and 8. Genomic DNA was obtained from total peripheral blood of the patients, using the phenol chloroform method. The DNA obtained was analyzed by Sanger sequencing. The sequences were edited and detected with the wild-type sequence of the *IRF6* gene deposited in a database. The identified variants were searched in the databases. The results obtained corroborate the literature, in which 65.89% are male with CLP. Of the 23 patients studied, 17 had the entire *IRF6* gene sequenced, and no pathogenic variant was found. Two variants have no clinical significance reported in the consulted databases. The c.-73T>C (rs861019), c.-75-4A>G (rs2235377) and c.667+27C>G (rs2235375) variants may be associated with FLP, expressed in the patient's phenotype. The sample size does not allow for generalizations. Despite this, there was a higher frequency of CLP followed by FL and FP, with most cases in male patients. To date, no pathogenic alterations associated with FOT have been identified in any of the 17 patients with the screening for variants for the *IRF6* gene completed.

Keywords: Craniofacial anomalies, orofacial cleft, *IRF6*

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

'	.....	Minutos
°C	.....	Graus Celsius
BBAC	.....	Base Brasileira de Anomalias Craniofaciais
DNA	.....	Ácido desoxirribonucleico
FL	.....	Fenda do lábio
FLP	.....	Fenda do lábio e palato
FO	.....	Fenda orofacial
FOA	.....	Fenda orofacial atípica
FOT	.....	Fenda orofacial típica
FOTNS	.....	Fenda orofacial típica não sindrômica
FOTS	.....	Fenda orofacial típica sindrômica
FP	.....	Fenda do palato
HUPAA	.....	Hospital Universitário Professor Alberto Antunes
<i>IRF6</i>	.....	Fator regulatório de interferon 6
LGMH	.....	Laboratório de Genética Molecular Humana
mL	.....	Mililitros
pb	.....	Pares de base
PCFB	.....	Projeto Crânio-Face Brasil
PCR	.....	Reação em Cadeia da Polimerase
q	.....	Braço longo do cromossomo
SGC	.....	Serviço de Genética Clínica
TA	.....	Temperatura de anelamento
TALE	.....	Termo de Assentimento Livre Esclarecido
Taq	.....	<i>Thermus aquaticus</i>
TBE	.....	Tris/Borato/EDTA
TCLE	.....	Termo de Compromisso Livre Esclarecido
U	.....	Unidade
UFAL	.....	Universidade Federal de Alagoas
Unicamp	.....	Universidade Estadual de Campinas

**LISTA DE FIGURAS**

Figura 1- Proeminências Frontonasais e mandibulares observadas pelo plano coronal frontal, durante a quinta semana de gestação.....	17
Figura 2- Formação da face de embrião humano observado pelo plano coronal frontal.....	18
Figura 3- Fusão dos Processos do Palato Secundário.....	18
Figura 4- Classificação das FOT segundo critérios clínicos e topográficos.....	19
Figura 5- Representação das más formações orofaciais.....	19
Figura 6- Distribuição da prevalência de fendas orofaciais no Brasil dividido pelas cinco regiões do território brasileiro.....	20
Figura 7- Ideograma do cromossomo 1.....	21
Figura 8- Representação dos nove éxons que compõem o gene <i>IRF6</i> .....	22
Figura 9 - Esquema de representação quantitativa baseando-se no número de pacientes do sexo masculino afetados com FLP unilateral E/D e bilateral e FL unilateral E/D e bilateral.....	27
Figura 10- Esquema de representação quantitativa baseando-se no número de pacientes do sexo feminino afetados com FLP unilateral E/D e bilateral.....	27
Figura 11- Mapa com a naturalidade dos pacientes presentes no estudo.....	28
Figura 12- Heredogramas dos 23 pacientes com FOTNS presentes no estudo.....	31

**LISTA DE TABELAS E QUADROS**

Quadro 1- Oligonucleotídeos utilizados para a amplificação dos nove exons do <i>IRF6</i> .....	25
Quadro 2- Relação das variantes encontradas com os éxons e pacientes.....	35
Quadro 3- Descrição das variantes encontradas nos éxons estudados.....	37
Tabela 1- Dados quantitativos sobre a quantidade de pacientes com relação à idade.....	28

**LISTA DE ANEXOS**

9.1 ANEXO - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA.....	47
9.2 ANEXO - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	48
9.3 ANEXO - TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	52
9.4 ANEXO - FORMULÁRIO DE PRIMEIRA CONSULTA DE FENDA OROFACIAL.....	54

## SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	16
2.	REFERENCIAL TEÓRICO.....	17
2.1	EMBRIOLOGIA DA FACE.....	17
2.2	CLASSIFICAÇÃO DAS FENDAS OROFACIAIS TÍPICAS NÃO SINDRÔMICAS.....	19
2.3	EPIDEMIOLOGIA DAS FENDAS ORAIS TÍPICAS NÃO SINDRÔMICAS.....	20
2.4	ETIOLOGIA E GENES ASSOCIADOS A FENDAS ORAIS TÍPICAS NÃO SINDRÔMICAS.....	21
2.4.1	GENE <i>IRF6</i> .....	21
2.5	JUSTIFICATIVA.....	22
3.	OBJETIVOS.....	23
4.	METODOLOGIA.....	24
4.1	ASPECTOS ÉTICOS E LOCAL DE ESTUDO.....	24
4.2	DELINEAMENTO AMOSTRAL.....	24
4.3	DESCRIÇÃO DO PERFIL CLÍNICO.....	24
4.4	EXPERIMENTOS E ANÁLISES MOLECULARES.....	24
4.4.1	EXTRAÇÃO DE DNA.....	25
4.4.2	REAÇÃO EM CADEIA DA POLIMERASE.....	25
4.4.3	REAÇÃO DE SEQUENCIAMENTO E ELETROFORESE CAPILAR.....	26
4.5	ANÁLISES.....	26
5.	RESULTADOS.....	27
5.1	PERFIL CLÍNICO DAS FAMÍLIAS SELECIONADAS.....	27
5.2	FAMÍLIAS COM RECORRÊNCIA DE FOTNS.....	29
5.2.1	RECORRÊNCIA EM PARENTES DE 1º, 2º E 3º GRAUS.....	29
5.2.2	RECORRÊNCIA EM PARENTES REMOTOS (≥ 4º GRAU).....	30
5.2.3	CASOS DE TRANSMISSÃO VERTICAL.....	30
5.3	RESULTADOS MOLECULARES.....	34
4.3.1	VARIANTES IDENTIFICADAS.....	34
6.	DISCUSSÃO.....	38
6.1	PERFIL CLÍNICO DAS FAMÍLIAS SELECIONADAS.....	38
6.2	ESTUDO DO GENE <i>IRF6</i> NAS FAMÍLIAS SELECIONADAS.....	38
7.	CONCLUSÃO.....	40
8.	REFERÊNCIAS.....	41
9.	ANEXOS.....	48

9.1	ANEXO 1- PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA.....	48
9.2	ANEXO 2- TERMO DE COMPROMISSO LIVRE E ESCLARECIDO.....	48
9.3	ANEXO 3- TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO .....	52
9.4	ANEXO 4- FORMULÁRIO DE PRIMEIRA CONSULTA DE FENDA OROFACIAL....	54

## 1. INTRODUÇÃO

As Fendas Orofaciais Típicas (FOT) são anomalias craniofaciais decorrentes da fusão incompleta do lábio superior e/ou palato durante o período embrionário, essas malformações congênitas podem comprometer a fala, respiração, deglutição e audição, além de afetar o desenvolvimento psicológico do portador (STANIER; MOORE, 2004; CARDOSO, 2012). Dentre as FOT não sindrômicas (FOTNS) existem as fendas labiopalatinas (FLP), que são mais frequentes, seguida pelas fendas labiais (FL) e fendas palatinas (FP) (LESLIE; MARAZITA, 2013). Entre 2010 e 2019 no Brasil, a prevalência de FOTNS foi 6,14/10.000 nascidos vivos (BRASIL, 2021), em nível mundial, estima-se que a cada 700/1000 nascidos vivos, um tenha FOTNS (PALONE *et al.*, 2014).

As FOTNS têm etiologia multifatorial, decorrem da interação de diversos fatores genéticos (susceptibilidade) e não-genéticos (desencadeantes). Aproximadamente 30 genes autossômicos já foram associados à condição e entre eles está o gene *IRF6*, fator regulador de interferon 6, um dos mais bem estudados ao redor do mundo (BEZERRA *et al.*, 2020; MACHADO *et al.*, 2018).

Cerca de 80% das FOTNS ocorrem como casos esporádicos, mas nos 20% restantes podem ser observados padrões de recorrência vertical (genitor[a]-filho[a]), horizontal (entre irmãos) ou em diferentes membros e gerações da família. As famílias com recorrência são de especial interesse para estudos sobre o componente genético envolvido na etiologia (SALLEM *et al.*, 2019).

O Projeto Crânio-Face Brasil (PCFB), em atividade desde 2008, realiza a coleta de dados clínicos e genéticos dos pacientes com fendas orofaciais em hospitais voluntários localizados nas regiões nordeste, sudeste e sul do Brasil. O Serviço de Genética Clínica do Hospital Universitário Professor Alberto Antunes da Universidade Federal de Alagoas (SGC/HUPAA-UFAL), que integra o projeto, presta atendimento às famílias do estado de Alagoas desde de 2009. Concomitantemente, foi criado o grupo de pesquisa “Prevenção e atenção à saúde de pessoas com anomalias congênitas e doenças raras no SUS”. Em 2018, o grupo foi contemplado com um analisador genético, instalado do Laboratório de Genética Molecular Humana (LGMH), e desde então vem realizando estudos na área de genética molecular no HUPAA. Este trabalho dá continuidade à linha de pesquisa “anomalias craniofaciais” deste grupo.

A partir destes dados foi possível formular a hipótese de que dos pacientes atendidos a maior frequência é no sexo masculino com a FLP. Também é esperado que a menor parte dos

pacientes possuam FL e sejam do sexo masculino. Para os resultados moleculares, podem ser encontradas alterações consideradas patogênicas relacionadas com o fenótipo do paciente.

## 2. REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 EMBRIOLOGIA DA FACE

A formação da face é iniciada durante a quarta semana de gestação (REQUEIJO, 2006), com a constituição do palato entre a 6<sup>a</sup> e 12<sup>a</sup> semana, que se dá a partir de cinco proeminências localizadas no estomodeu, a boca primitiva. Essas, são formadas de células da crista neural, de origem ectodérmica e são divididas em proeminência frontonasal e dois pares de proeminências mandibulares e maxilares (Figura 1). Durante esse período, as pregas neurais se fundem formando o tubo neural de células neuroectodérmicas, localizadas na crista de cada prega, que se proliferam e migram para regiões que atuam como neuromesênquima. Estas células são importantes para a formação de ligamentos, esqueleto e cartilagens (GORLIN *et al.*, 2001).

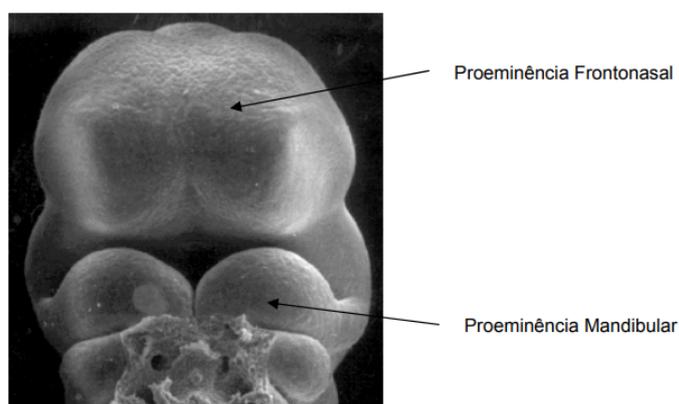


Figura 1- Proeminências Frontonasais e mandibulares observadas pelo plano coronal frontal, durante a quinta semana de gestação. Fonte: SULIK *et al.*, 2006.

Ao final da 4<sup>a</sup> semana as proeminências frontonasais, estruturas ovaladas bilaterais (primórdios do nariz e das cavidades nasais) estão sendo formadas nas regiões ínfero-laterais, apresentando as primeiras características humanas no embrião (MOORE E PERSAUD, 2008).

Durante a 5<sup>a</sup> e 6<sup>a</sup> semana de gestação, as proeminências maxilares se tornam maiores e crescem em direção uma à outra, dando origem às saliências nasais. Durante a 7<sup>a</sup> à 10<sup>a</sup> semana, ocorre a fusão destas saliências com os processos maxilares bilaterais (Figura 2). Com estas saliências fundidas, é gerado o segmento intermaxilar, que é formado por um componente labial formando, assim, o filtro do lábio superior e um componente ósseo palatino.

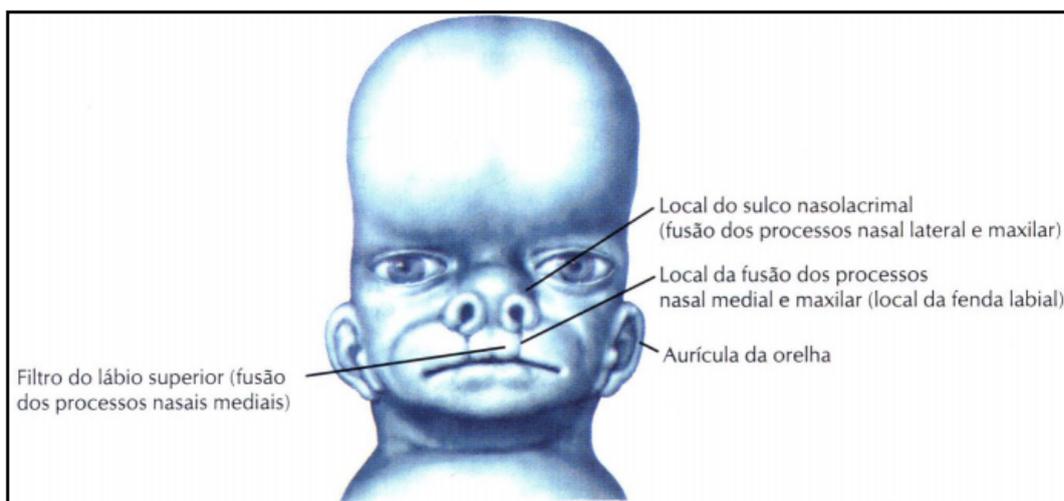


Figura 2- Formação da face de embrião humano observado pelo plano coronal frontal, durante a sétima a oitava semana de desenvolvimento embrionário. Fonte: Atlas de Embriologia Humana de Netter.

O palato primário forma a parte pré-maxilar da maxila durante a 6ª semana de desenvolvimento, representando uma pequena porção do palato duro na idade adulta. Sua formação é iniciada a partir da região anterior da maxila, constituída de uma massa mesenquimatosa e a partir de projeções presentes na maxila (originadas dentro da cavidade oral) é formado o palato secundário. Este representa o palato definitivo, dando origem ao palato duro e ao mole. Com duas projeções mesenquimatosas na maxila, a formação do palato se dá a partir da união entre as duas projeções iniciadas na região do forame dos incisivos (Figura 3). Em conjunto a isso, o desenvolvimento da mandíbula faz com que a língua se projete para a região anterior do corpo, tornando o palato mais baixo. Todas estas ligações constituem a região do palato médio, que indica onde houve a união das estruturas do palato (MOORE, *et al.*, 2021).

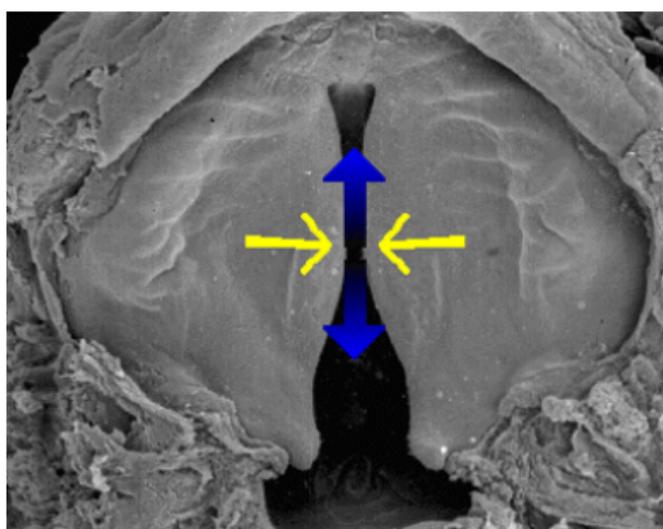


Figura 3- Fusão dos processos do palato secundário. Fonte: SULIK *et al.*, 2006.

## 2.2 CLASSIFICAÇÃO DAS FENDAS OROFACIAIS TÍPICAS NÃO SINDRÔMICAS

As FOT são classificadas como não sindrômicas (FOTNS), quando não são associadas a outra malformação congênita, e sindrômicas (FOTS), quando são associadas com outras malformações congênitas, representando respectivamente 70% e 30% das FOT (NOURI *et al.*, 2015) (Figura 4). Dentre os casos, apenas 20% corresponde a pacientes que possuem histórico familiar de FOT, e 80% a casos esporádicos.

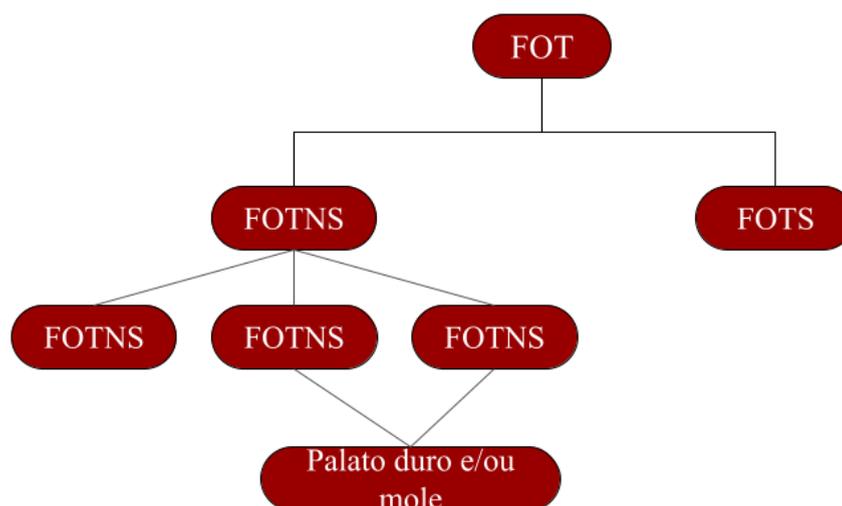


Figura 4- Classificação das FOT segundo critérios clínicos e topográficos.

A depender de sua localização, podem ser classificadas como fendas labiais (FL), fendas palatinas (FP) e fendas labiopalatinas (FLP) (Figura 5). Os indivíduos acometidos por FOTNS apresentam maior morbimortalidade quando comparados aos que não têm malformações congênitas. O acompanhamento multiprofissional deve ser realizado desde o seu nascimento até a idade adulta (MOSSEY *et al.*, 2009).

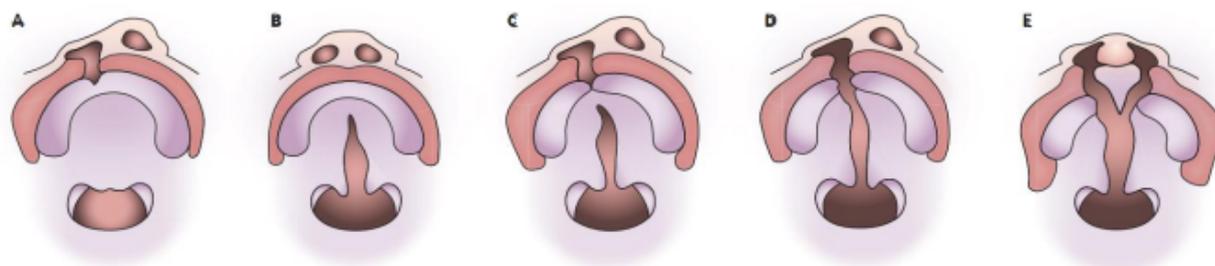


Figura 5– Representação das más formações orofaciais. A- Fissura labial e alvéolo; B- fenda palatina; C- fissura labial e palatina unilateral incompleta; D- fissura labiopalatina unilateral completa; E- fissura labial e palatina bilateral completa. Fonte: Shaw WC. Ortodontia e Manejo Oclusal. Oxford: Butterworth-Heinemann, 1993.

## 2.3 EPIDEMIOLOGIA DAS FENDAS ORAIS TÍPICAS NÃO SINDRÔMICAS

Estimativas globais indicam que a cada 700/1000 nascidos vivos, um tenha FOTNS não síndrômica (PALONE *et al.*, 2014). A população asiática, em especial chinesa, com mais de 2 milhões e 600 mil de indivíduos portadores, é a mais afetada por essa malformação, juntamente com os ameríndios (DIXON *et al.*, 2011; MOSSEY *et al.*, 2009)

Mossey e colaboradores (2009) trazem o questionamento sobre o padrão de atendimento aos pacientes com fenda entre países desenvolvidos e subdesenvolvidos. Alguns pacientes com FOTNS do tipo FP podem possuir a anomalia de forma menos perceptível, o que pode gerar sub-registro. Além disso, países em desenvolvimento não possuem um sistema de vigilância de anomalias congênitas bem estabelecidos, o que também contribui com a possibilidade de que os números retratados não sejam reais.

No Brasil, segundo o Boletim Epidemiológico de 2021, entre 2010 a 2019, foram registrados 17.925 casos de fenda, correspondendo à prevalência de 6,14/10 mil entre os NV, cuja distribuição nas 5 regiões brasileiras está representada na figura 6.

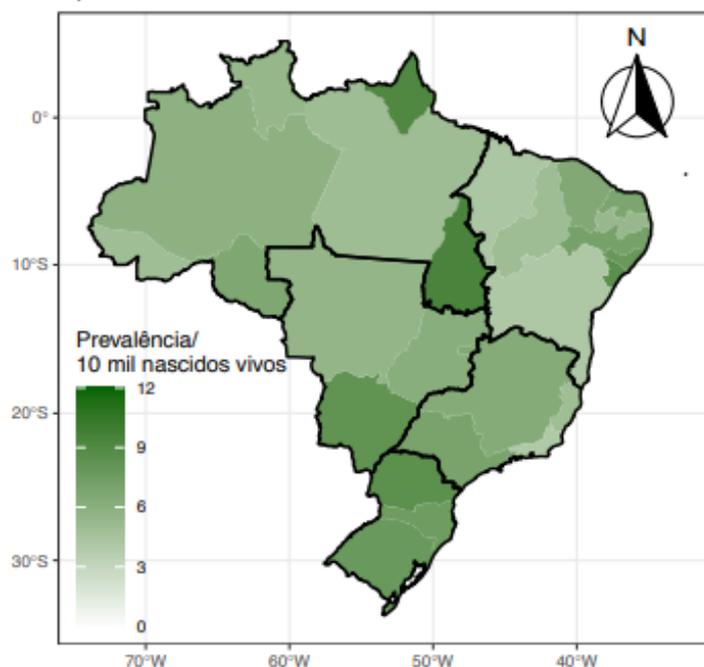


Figura 6- Distribuição da prevalência de fendas orofaciais no Brasil dividido pelas cinco regiões do território brasileiro.

Fonte: Boletim epidemiológico. Vol. 52, nº06, 2021.

Globalmente entre as FOTNS, a FLP é a mais frequente, seguida por FL e FP, estatificada por sexo, as FLP predominam no masculino enquanto as FP estão mais presentes em pacientes do

sexo feminino. Quanto à lateralidade, as fendas unilaterais predominam sobre as bilaterais, sendo o lado esquerdo mais frequentemente acometido que o direito (MOSSEY *et al.*, 2009).

## 2.4 ETIOLOGIA E GENES ASSOCIADOS A FENDAS ORAIS TÍPICAS NÃO SINDRÔMICAS

As FOTNS são fenótipos de etiologia multifatorial decorrem da interação entre diversos fatores não-genéticos (desencadeantes) e genéticos (susceptibilidade). Em 80% dos casos ocorrem de maneira esporádica, porém, em 20% observa-se recorrência familiar com transmissão genitor (a) - filho (a), entre irmãos e entre outros tipos de parentes.

A exposição da genitora à fumaça de tabaco, ingestão de álcool, doenças virais, má nutrição, medicamento e teratogênicos em locais frequentados pela gestante no início da gestação estão entre os fatores não genéticos ligados à origem das fendas (MOSSEY *et al.*, 2009).

Entre os fatores genéticos já foram identificados mais de 30 genes, sendo o gene *IRF6* (*Interferon Regulatory Factor 6* - Fator Regulatório do Interferon 6) um dos mais bem estudados.

### 2.4.1 GENE *IRF6*

O gene *IRF6* (ENSG00000117595), fator regulador de interferon 6, faz parte da família dos fatores de transcrição *IRF1*, *IRF2*, *IRF3*, *IRF4*, *IRF5*, *IRF6*, *IRF7*, *IRF8* e *IRF9* (MAMANE *et al.*, 1999; TANIGUCHI *et al.*, 2001, TAMURA, 2008; NEHYBA *et al.*, 2009). Todos estes genes têm como principal função a regulação da resposta imune, participando da resposta imunológica induzida pelo sistema imune inato e adquirido (NEHYBA, 2002; TANIGUCHI *et al.*, 2008).

O gene *IRF6* está localizado no braço longo do cromossomo 1, na posição 1q32.2-q41 (Figura 7) cobrindo uma região de 27 kb (ENSEMBL <https://www.ensembl.org/IRF6>). Possui 20.553 pares de base (MARANHÃO, 2016) e é composto por 9 éxons (Figura 8) dos quais os éxons 3, 4, 7, 8 e 9 são considerados “*hot spots*” de alterações patogênicas. Sua proteína, IRF6 (ENST00000367021.8), possui 467 pares de base e um domínio N-terminal de ligação ao DNA e um domínio C-terminal de ligação a proteínas.

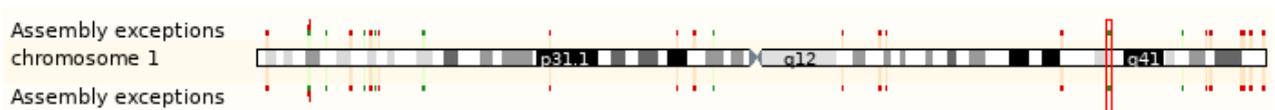


Figura 7- Ideograma do cromossomo 1, destacando em vermelho a localização do gene *IRF6*. Fonte: ENSEMBL (<https://www.ensembl.org/IRF6>).

Na vida embrionária, o gene *IRF6* é expresso de forma intensa no ectoderma das placas palatinas antes e durante o desenvolvimento do palato primário, importante para o desenvolvimento orofacial do feto (KWA *et al.*, 2014; PALONE *et al.*, 2014; ZUCHERO, 2004; PEGELOW *et al.*, 2008).

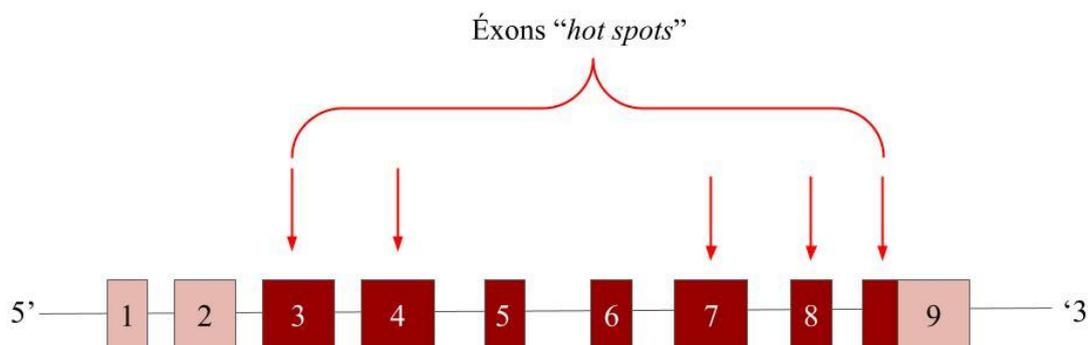


Figura 8- Representação dos nove éxons que compõem o gene *IRF6*, destacando em salmão os éxons não codificantes, e em vermelho os éxons codificantes. Também está sendo destacando com setas vermelhas os éxons considerados hot spots de alterações patogênicas.

## 2.5 JUSTIFICATIVA

O Serviço de Genética Clínica (SGC) do Hospital Universitário Professor Alberto Antunes da Universidade Federal de Alagoas mantém o Ambulatório de Genética Craniofacial (AGC), específico para casos com fendas orofaciais desde 2009. Os dados reunidos representam a maior e mais abrangente fonte de informações demográficas, clínicas e genéticas sobre essas anomalias congênitas em Alagoas..

Considerando que o *IRF6* é um dos principais genes relacionados com o FOT, foi desenvolvida a dissertação de mestrado intitulada “Epidemiologia descritiva e implicações do gene *IRF6* em uma série de casos de fendas orofaciais típicas” à qual se associou este trabalho de conclusão de curso.

O presente estudo enfocou famílias com recorrência de FOTNS e foi desenvolvido ao longo do ciclo 2021-2022 do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica da UFAL.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GERAL**

- Descrever o perfil genético-clínico de famílias com recorrência de FOTNS oriundas do AGC/SGC/HUPAA/UFAL.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Caracterizar os tipos de FOTNS em famílias com recorrência;
- Investigar e classificar variantes no gene *IRF6* em famílias com recorrência;

## **4. METODOLOGIA**

### **4.1 ASPECTOS ÉTICOS E LOCAL DE ESTUDO**

O estudo possui a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da UFAL (CAAE: 85020018.83015.5013), que conta com o TCLE (Termo de Consentimento Livre Esclarecido) e TALE (Termo de Assentimento Livre Esclarecido) para a coleta de dados.

Os pacientes e suas famílias foram acompanhados no AGC/SGC/HUPAA-UFAL e estão cadastrados na Base Brasileira de Anomalias Craniofaciais (BBAC), da qual o SGC-HUPAA faz parte.

A parte experimental deste projeto foi desenvolvida no Laboratório de Genética Molecular Humana (LGMH), localizado na Unidade de Análises Clínicas e Anatomia Patológica (UACAP) do HUPAA-UFAL, em Maceió/AL.

### **4.2 DELINEAMENTO AMOSTRAL**

Estudo retrospectivo com amostra de conveniência. No período de agosto de 2009 a agosto de 2019 foram atendidos 375 casos de FOT no ACG/SGC/HUPAA/UFAL, 255 destes tinham FOTNS, 97 dos quais possuíam recorrência familiar. Dentre estes, 29 pacientes foram selecionados por terem, além dos dados clínicos, material biológico em condições de análise.

### **4.3 DESCRIÇÃO DO PERFIL CLÍNICO**

Durante a realização do estudo foram levados em consideração os tipos de fenda de cada paciente, assim como o seu grau de parentesco com o familiar que também é portador da malformação. Além disso também foram considerados o número de afetados em cada família, o sexo o indivíduo e avaliar se os parentes afetados possuíam o mesmo tipo de FOTNS que o paciente.

### **4.4 EXPERIMENTOS E ANÁLISES MOLECULARES**

Por se tratar de uma linha de pesquisa em andamento que se articula com um projeto multicêntrico, no início do trabalho, o DNA genômico total já havia sido extraído das amostras biológicas de todos os pacientes. Entre os 29 selecionados, seis apresentavam transmissão vertical

e foram encaminhados à UNICAMP para sequenciamento completo de exoma como parte de outro estudo. Portanto, a amostra final desta pesquisa foi de 23 casos de FOTNS com recorrência familiar.

Nos 23 casos restantes, o gene *IRF6* foi analisado no LGMH, sendo os éxons 3, 4, 7 e 9 analisados em 2020-2021 e os éxons 1, 2, 5, 6, e 8, durante o PIBIC 2021-2022.

#### 4.4.1 EXTRAÇÃO DE DNA

O DNA genômico total foi obtido a partir de sangue total periférico dos pacientes, pelo método de digestão por proteinase K seguido de purificação fenólica (ARAÚJO et al., 1996). O DNA genômico obtido foi quantificado em espectrofotômetro UV/Vis (Biochrom, modelo Biodrop Duo) e sua integridade foi averiguada em gel de agarose a 0,8%, preparado utilizando tampão Tris/Borato/EDTA (TBE). Logo após, o gel foi corado em Brometo de Etídio (0,5µg/mL) analisado em transluminador de bancada UV (Benchtop UV Transilluminator UVP®), fotografado com uma câmera Cannon® PowerShot A2500 que pertence ao conjunto de equipamentos PhotoDoc-It™ Imaging System UVP® e a imagem obtida foi arquivada.

#### 4.4.2 REAÇÃO EM CADEIA DA POLIMERASE

A partir do DNA armazenado no LGHM, foi realizada a Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), com os primers descritos por Ferreira de Lima et al., (2009) (Quadro 1). O gene foi amplificado em 9 fragmentos, cada um correspondendo ao éxon de interesse e suas regiões flanqueadoras. Os fragmentos amplificados por PCRs foram purificados com o kit *ReliaPrep™ FFPE gDNA Miniprep System* da Promega, seguindo o protocolo do fabricante. As amostras purificadas foram quantificadas em espectrofotômetro UV/Vis (Biochrom, modelo Biodrop Duo).

Quadro 1- Oligonucleotídeos utilizados para a amplificação dos nove éxons do *IRF6* Fonte: Lima et al., (2009).

oligonucleotídeos	Sequência 5'-3'	Temperatura de Anelamento (TA°)	Tamanho do Amplicon (pb)
Éxon 1-sense	GAAGCGGAGGAGTAGGGT	52	537
Éxon 1-antisense	ATCTGGAAAAGGGCGACA G	52	
Éxon 2-sense	TTATTCTAGGGCTTCTGAG	45	381

Éxon 2-antisense	AAAGTTATGGAAACAGCAA C	47	
Éxon 5-sense	CAGTGAATCTAGGGAGGTC C	51	425
Éxon 5- antisense	GCTTTCAGGGCAGTGGTGG	55	
Éxon 6-sense	CAGTGTTTGGTTCTTGTCTA	47	432
Éxon 6- antisense	TTACTTCTTCCCTGGTGAC	48	
Éxon 8-sense	AAAGATGGTATTTGTTGAGT	44	435
Éxon 8- antisense	GTTTCAGCAAGACTCTAAG	45	

#### 4.4.3 REAÇÃO DE SEQUENCIAMENTO E ELETROFORESE CAPILAR

As amostras purificadas foram submetidas a reação de sequenciamento segundo Fabbri *et al.*, (2013) pelos método de Sanger, com os produtos purificados utilizando 10µl *BigDye Xterminator* (Invitrogen) seguindo as instruções do fabricante, em cada poço da placa, homogeneizado em agitador multiplataformas por 15 minutos. O produto obtido foi submetido a eletroforese capilar no analisador de *DNA ABI 3500 Series Genetic Analyzers* (Applied Biosystems®).

#### 4.5 ANÁLISES

As sequências obtidas foram editadas pelo *software Chromas* (<http://technelysium.com.au/wp/>) e comparadas com a sequência selvagem do gene *IRF6* depositada no banco de dados *Ensembl* ([www.ensembl.org/index.html](http://www.ensembl.org/index.html)) (CUNNINGHAM *et al.*, 2022) utilizando o *software CLC Sequence Viewer* (<https://clc-sequence-viewer.software.informer.com/8.0/>). Todos os programas utilizados são de acesso gratuito.

As variantes identificadas foram pesquisadas nas bases de dados *Human Gene Mutation Database* (<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>), *1000 Genomes Project* (<http://www.internationalgenome.org/>), *Exome Aggregation Consortium* (<http://exac.broadinstitute.org/>), *Genome Aggregation Database* (<http://gnomad.broadinstitute.org/>) e *ClinVar Database* (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>).

## 5. RESULTADOS

### 5.1 PERFIL CLÍNICO DAS FAMÍLIAS SELECIONADAS

No total de 29 casos que compuseram a amostra, as FL, unilateral E/D e bilateral nove com este diagnóstico, enquanto as FLP, unilateral E/D e bilateral, foram constatados 19 casos. Houve um caso de FP;

Vinte e um pacientes são do sexo masculino e oito do sexo feminino. Dentre o sexo masculino, a FLP bilateral foi a mais frequente com o total de oito pacientes, já a FP um paciente possui o diagnóstico (Figura 9). No sexo feminino não houve nenhum diagnóstico para FL, sendo todas as pacientes portadoras de FLP, com tipo unilateral esquerdo com maior número de afetadas (Figura 10).

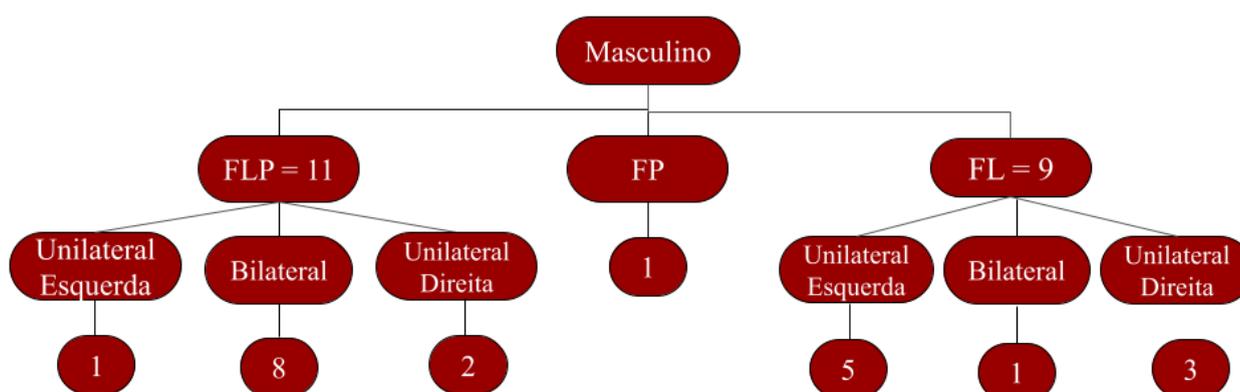


Figura 9 - Esquema de representação quantitativa baseando-se no número de pacientes do sexo masculino afetados com FLP unilateral E/D e bilateral e FL unilateral E/D e bilateral.

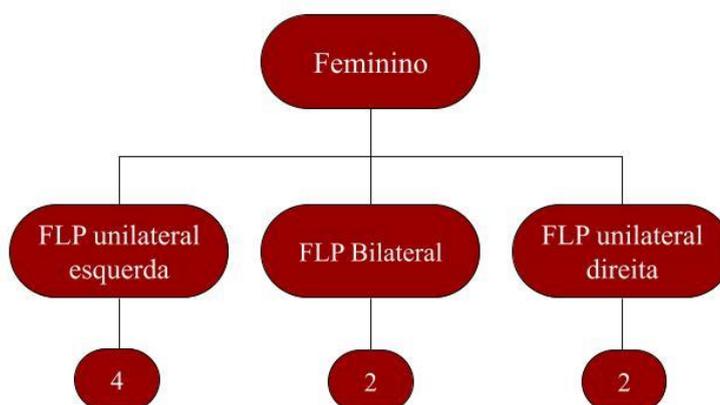


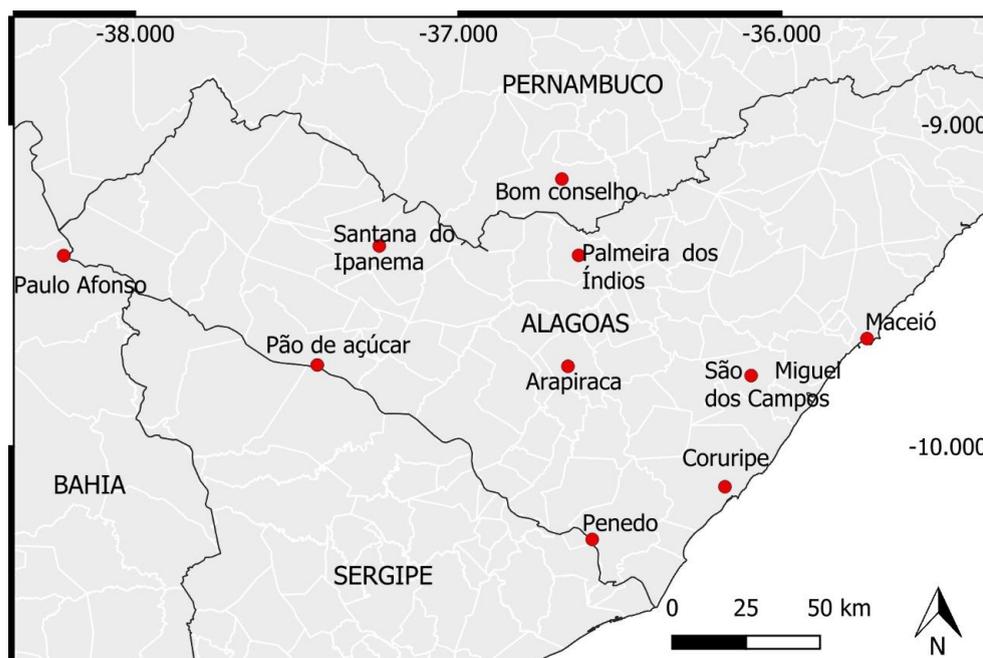
Figura 10 - Esquema de representação quantitativa baseando-se no número de pacientes do sexo feminino afetados com FLP unilateral E/D e bilateral.

A idade máxima atual dos pacientes é de 27 anos e a idade mínima é de nove meses, com grande parte na faixa etária infantil, com a média de cinco anos (Tabela 1). A maioria são naturais da cidade de Maceió, a capital do estado de Alagoas onde está localizado o HUPAA-UFAL, enquanto seis são de municípios próximos à capital (até 200km de distância) e três de municípios mais distantes (acima de 200km). Dois desses pacientes são naturais do município de Bom Conselho, do estado de Pernambuco e um do município de Paulo Afonso, estado da Bahia (figura 11).

Tabela 1- Dados quantitativos sobre a quantidade de pacientes com relação a idade

Idade	Quantidade de Pacientes
9 meses	1
3 anos	10
4 anos	6
5 anos	3
8 anos	2
11 anos	1
12 anos	1
13 anos	1
15 anos	2
27 anos	1

Figura 11- Mapa com a naturalidade dos pacientes presentes no estudo



## 5.2 FAMÍLIAS COM RECORRÊNCIA DE FOTNS

Os 29 casos foram analisados de acordo com o tipo de transmissão, com isso, seis são de genitor-filho. Em sete pacientes dos 23 restantes, foram observadas fendas que correspondiam a mesma já manifestada na família, entre eles há três do sexo feminino que compartilham o mesmo tipo de fenda das genitoras.

Entre as famílias, há 10 nas quais o paciente possui irmãos com ou sem fenda, na qual, apenas duas famílias apresentam mais de um indivíduo com a anomalia, sendo eles todos pacientes participantes do estudo, entre as duas famílias há um par de gêmeos. No caso dos irmãos não gêmeos, há um terceiro descendente que não possui a anomalia. Ao ser analisada a recorrência familiar de cada paciente, foram encontrados 19 casos de fenda na qual o indivíduo possuía ao menos um irmão, e dentre eles haviam 14 em que há apenas uma pessoa com a malformação e seus irmãos não.

### 5.2.1 RECORRÊNCIA EM PARENTES DE 1º, 2º E 3º GRAUS

Entre os 23 casos há 14 em que o paciente possui parentes de 1º (irmãos: duas famílias [F1 e F21]), 2º (tios: três famílias [F10 e F20]), ou 3º (primos de 1º grau: três famílias [F5, F6 e F18]; avós: uma família [F11]) graus, com algum tipo de fenda orofacial.

Entre as duas famílias com recorrência entre irmãos, em uma (F21) os irmãos gêmeos, tendo um deles FLP e outro FL, filhos de um casal de primos de primeiro grau. Esta família também refere dois primos de segundo grau, sem especificação do sexo, com fenda orofacial. A outra família (F1), os irmãos têm FL e possuem dois primos de segundo grau, também irmãos, de diferentes sexos, com o mesmo tipo de fenda. O pai desses primos também possui FL.

Os dois pacientes com tios afetados, também possuem outros parentes de outras gerações com FL, FLP e fenda orofacial não especificada (F1 e F20). Um destes casos têm um ou dois parentes com fenda orofacial (F1), já o segundo caso (F20) apresenta quatro recorrências: um tio, um tio-bisavô, um primo de segundo grau e um primo de terceiro grau.

Os outros três casos (F5, F6 e F18) possuem um primo de 1º grau com fenda orofacial, além de outros parentes de outras gerações, como primos de segundo e quarto grau (Figura 12).

### 5.2.2 RECORRÊNCIA EM PARENTES REMOTOS ( $\geq 4^\circ$ GRAU)

Foram identificadas 13 famílias com recorrência em parentes remotos (F2, F4, F8, F9, F13, F14, F15, F16, F17, F19) que compreendem casos de primos de segundo ao quarto grau, como também a bisavós, tataravós e tios-avós. Dentre elas, uma (F2) apresenta seis casos de fenda contando com o paciente, na qual um primo de terceiro e outro de quarto grau (mãe e filha) possuem FL, já os outros possuem FLP. Nesta mesma família há um trio de irmãos afetados, primos de terceiro grau do paciente.

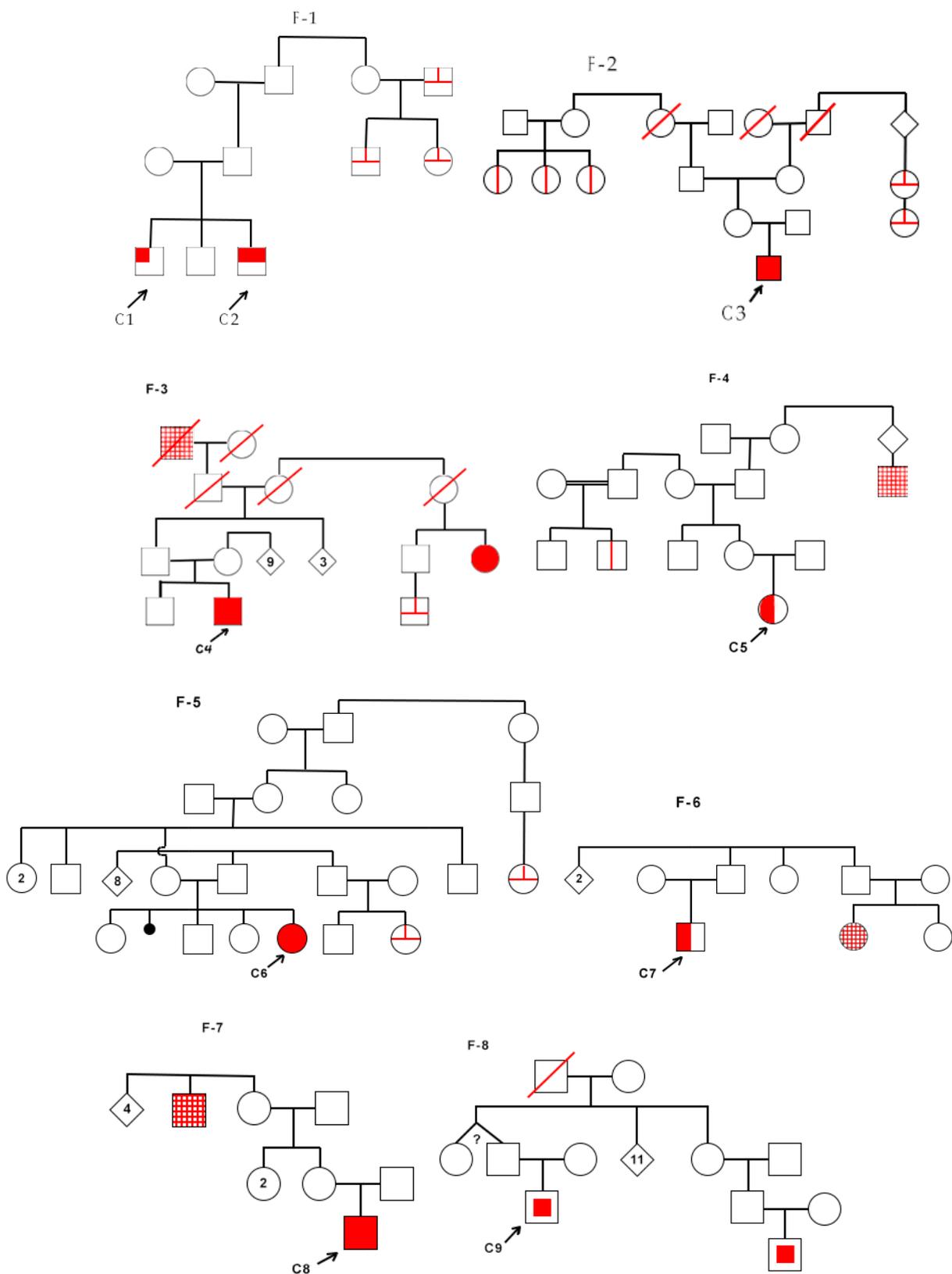
O paciente C17 da família F16 é descendente de união consanguínea entre primos de 3º grau. Em sua família foram constatados cinco casos entre irmãos (quatro do sexo feminino e um do sexo masculino), todos parentes em 7º grau em relação ao paciente, FL sem a lateralidade específica (Figura 12).

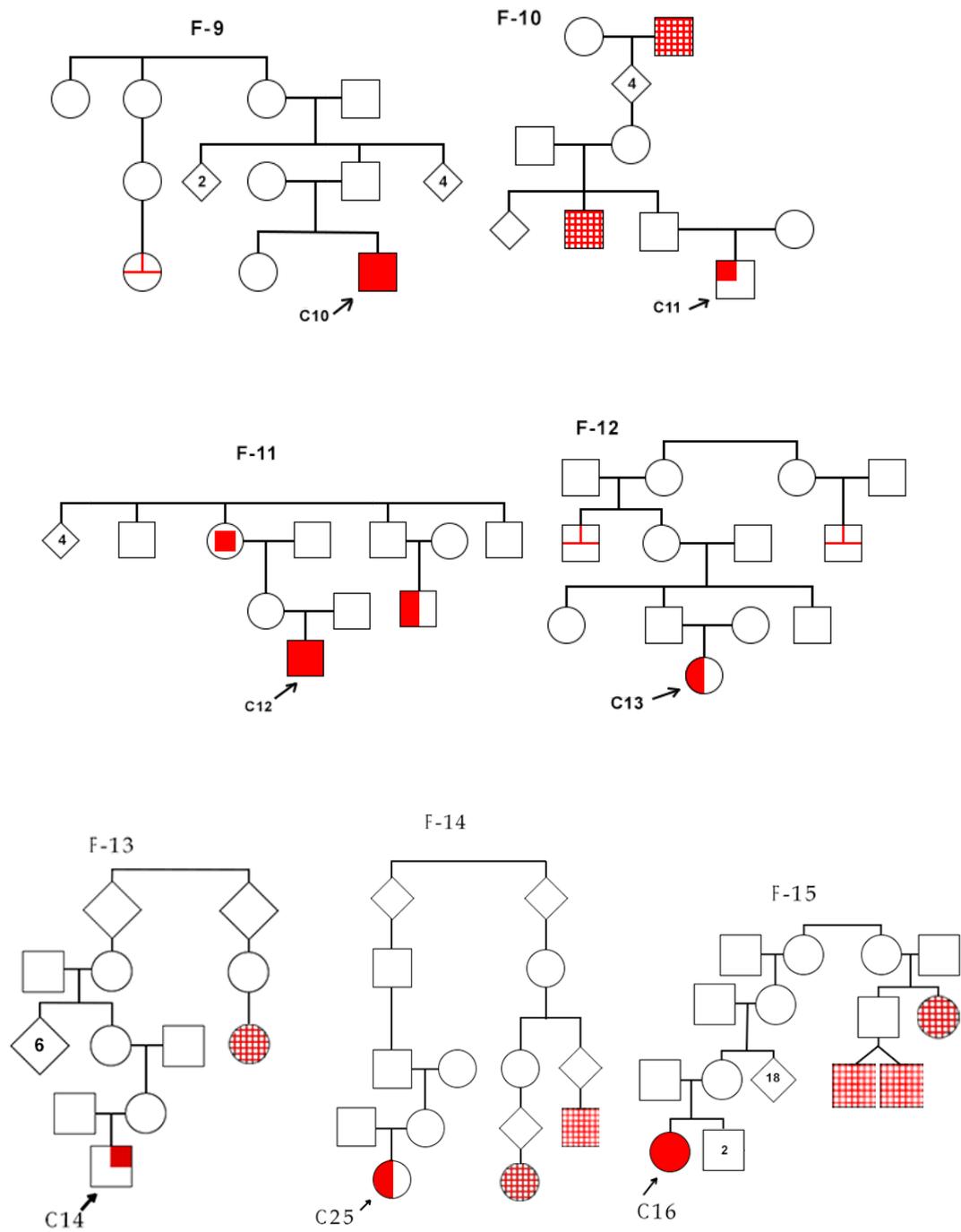
### 5.2.3 CASOS DE TRANSMISSÃO VERTICAL.

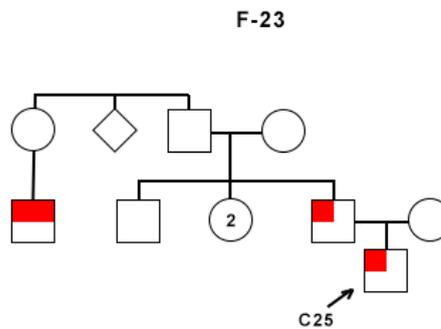
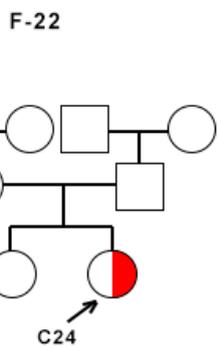
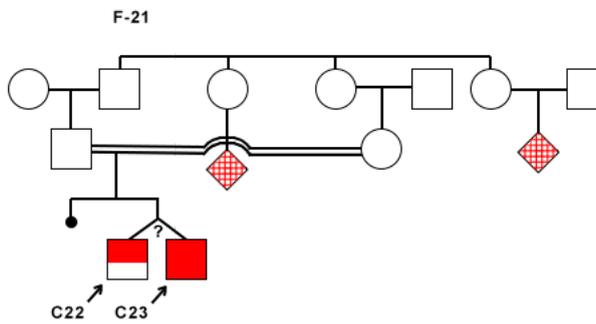
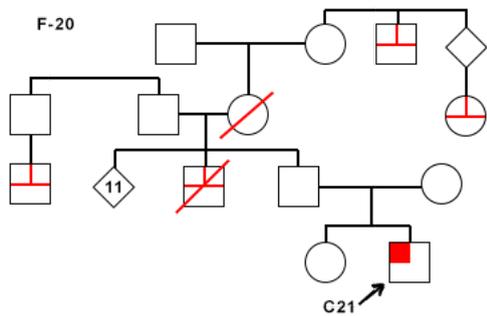
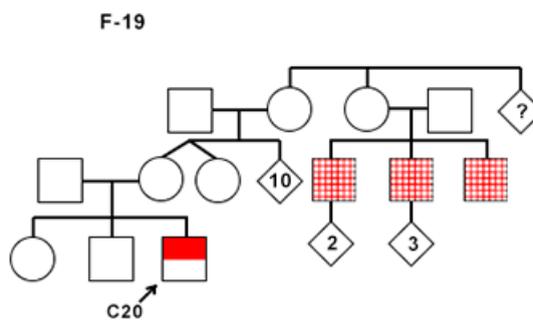
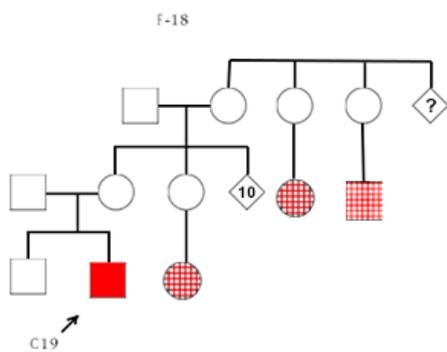
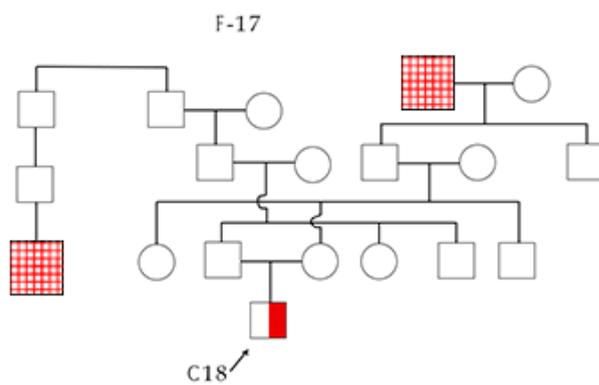
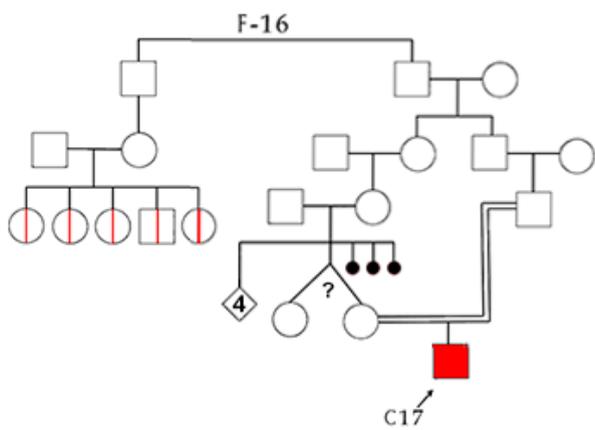
A recorrência familiar em seis dos 29 casos estudados ocorreu de genitor (a) para filho (a). Em cinco famílias, o genitor e o paciente compartilham o mesmo fenótipo de FOTNS (F22, F23, F24, F25, F26). Na família F27 o genitor possui FP enquanto o paciente, FL unilateral esquerda.

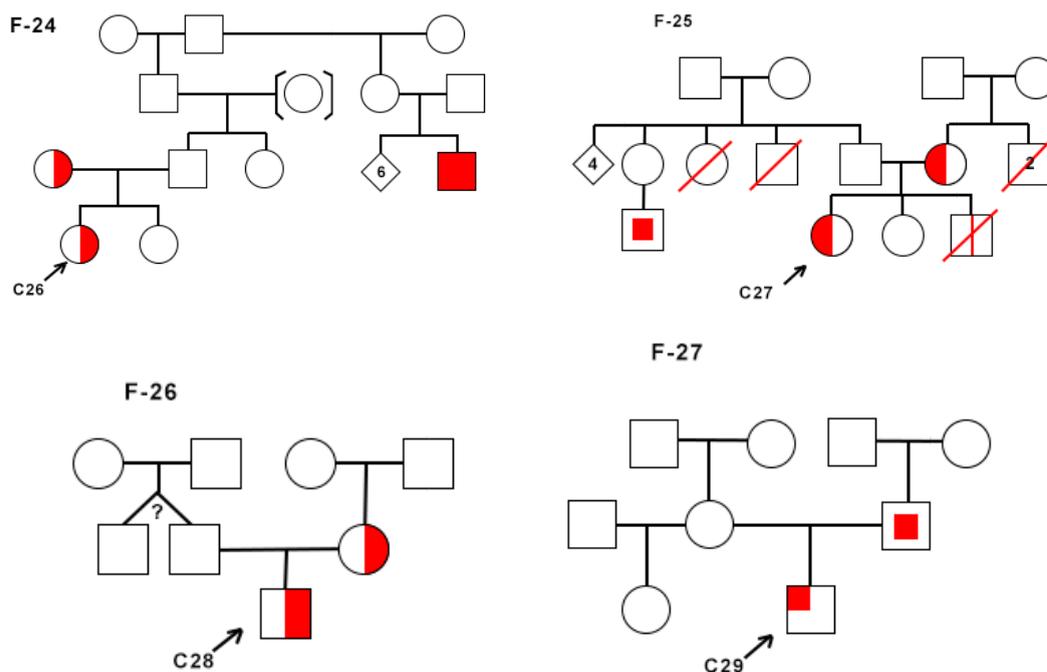
Três dessas famílias apresentam mais casos além da genitor e do paciente, a família F25 possui um parente de 1º grau do paciente (irmão falecido) que possuía o mesmo tipo apresentado pelo paciente (lateralidade não especificada), como também um parente de 3º grau (primo em 1º grau) do sexo masculino, que possui FP. A família F24 apresenta um parente de 6º grau em relação ao paciente (primo em 4º grau) do sexo masculino que possui FLP bilateral. Já a família F23, o paciente possui um parente de 4º grau (primo em 2º grau) do sexo masculino portador de FL bilateral, diferente do paciente e genitor, portadores de FL unilateral esquerda.

Figura 12- Heredogramas dos 23 pacientes com FOTNS presentes no estudo









### 5.3 RESULTADOS MOLECULARES

Dos casos estudados, 23 tiveram o gene *IRF6* estudado no LGMH, por fazer parte de uma linha de pesquisa em andamento os éxons 3, 4, 7 e 9 já haviam sido sequenciados ao início deste trabalho. Portanto os resultados aqui apresentados, são referentes aos éxons 1, 2, 5, 6 e 8 do gene *IRF6*.

#### 5.3.1 VARIANTES IDENTIFICADAS

Foram identificadas nove variantes no gene *IRF6* na casuística estudada, sendo quatro destas em éxons codificantes de proteína e cinco em éxons não codificantes. Dentre elas, as

variantes c.1450+68A>G (rs145873101) e c-209G>A (rs7545542) não possuem seu significado clínico reportado, todas as outras são reportadas como benignas.

Os éxon 2 e 1 foram os que apresentaram maior número de variantes entre os pacientes apresentou 23 e 18 registros respectivamente (Quadro 3). No éxon 8 foi encontrada uma variante em um paciente.

Dezessete dos 23 casos estudados tiveram a análise molecular do gene *IRF6* completa (C1, C4, C5, C6, C8, C9, C11, C12, C13, C15, C16, C17, C18, C19, C20, C22 e C23). Para seis casos a análise molecular está incompleta pois em pelo menos um éxon foram obtidos Resultados Insatisfatórios (RI) (C2- éxon 2; C3- éxon 1; C7- éxon 5; C10- éxons 2 e 8; C14- éxons 1 e 2; C21- éxons 5 e 6). Os resultados obtidos estão apresentados no quadro 2.

O paciente C1 apresentou seis variantes, diferente de seu irmão, o paciente C2, que embora não tenha tido o éxon 2 analisado, não apresentou nenhuma variante nos éxons estudados. Já os pacientes C2 e C13, foram os únicos que até o momento não apresentaram nenhuma variante (quadro 2)

Os pacientes C22 e C23 são gêmeares e compartilham 60% dos resultados, ou seja, apresentam as mesmas variantes no éxon 2 e nenhuma variante nos éxons 1 e 8. Entretanto, o caso C22 possui uma variante no éxon 5, que não é observada no paciente C23. Este possui uma variante no éxon 6 e C22 não apresenta nenhuma variante neste éxon (Quadro 2).

Quadro 2- Relação das variantes encontradas com os éxons e pacientes

Éxons/Posição e troca										
Código da família	Código do paciente	1	2	3	4	5	6	7	8	9
F1	C1	c.-313T>A/ c.-313T>A  c.-338A>T/ c.-338A>T	c.-73T>C/ c.-73T>C	WT	WT	c.730G>T/ c.730G>T	c:2.357C>G// c:2.357C>G	WT	WT/WT	WT
	C2	WT/WT	RI	WT	WT	WT/WT	WT/WT	WT	WT/WT	WT
F2	C3	RI	c.-73T>C/ c.-73T>C	WT	WT	c.459G>T/ c.459G>T	WT/WT	WT	WT/WT	WT
F3	C4	c.-313T>A/ c.-313T>A  c.-338A>T/ c.-338A>T	WT/WT	WT	WT	c.730G>T/ c.730G>T	c.667+27C>G/ c.667+27C>G	WT	WT/WT	WT
F4	C5	c.-313T>A c.-338A>T	WT/WT	WT	WT	c.730G>T/ c.730G>T	c.667+27C>G / c.667+27C>G	WT	WT/W	WT

F5	C6	WT/WT	c.-73T>C/ c.-73T>C	WT	WT	WT/WT	WT/WT	WT	WT/WT	WT
F6	C7	WT/WT	c.-75-4A>G/ c.-75-4A>G	WT	WT	RI	c.667+27C>G/ c.667+27C>G	c.1060+37C>T c.820G>A c.759T>C	WT/WT	WT
F7	C8	WT/WT	c.-73T>C / c.-73T>C	WT	WT	WT/WT	WT/WT	WT	WT/WT	WT
F8	C9	WT/WT	WT/WT	WT	WT	WT/WT	WT/WT	WT	c.1450+68A>G/ c.1450+68A>G	WT
F9	C10	WT/ c-209G>A	RI	WT	WT	c.730G>T/ c.730G>T	WT/WT	c.820G>A	RI	WT
F10	C11	WT/WT	c.-73T>C/ c.-73T>C	WT	WT	WT/WT	WT/WT	WT	WT/WT	WT
F11	C12	WT/WT	WT/WT	c.175-5C>G	WT	c.390G>T/ c.390G>T	c.667+27C>G/ c.667+27C>G	c.1060+37C>T	WT/WT	WT
F12	C13	WT/WT	WT/WT	WT	WT	WT/WT	WT/WT	WT	WT/WT	WT
F13	C14	RI	RI	c.175-5C>G	WT	WT/WT	WT/WT	c.1060+37C>T	WT/WT	WT
F14	C15	c.-313T>A/ c.-313T>A  c.-338A>T/ c.-338A>T  WT/ c-209G>A	c.-73T>C/ c.-73T>C	c.175-5C>G	WT	c.730G>T/ c.730G>T	WT/WT	WT	WT/WT	WT
F15	C16	WT/WT	c.-73T>C/ c.-73T>C  c.-75-4A>G/ c.-75-4A>G	WT	WT	WT/WT	WT/WT/	WT	WT/WT	WT
F16	C17	c.-313T>A/ c.-313T>A  c.-338A>T/ c.-338A>T  WT/ c-209G>A	c.-73T>C/ c.-73T>C  c.-75-4A>G/ c.-75-4A>G	c.175-5C>G	WT	c.730G>T/ c.730G>T	c.667+27C>G/ c.667+27C>G	WT	WT/WT	WT
F17	C18	c.-313T>A/ c.-313T>A  c.-338A>T/ c.-338A>T  WT/ c-209G>A	c.-73T>C/ c.-73T>C  c.-75-4A>G/ c.-75-4A>G	c.175-5C>G	WT	WT/WT	c.667+27C>G/ c.667+27C>G	WT	WT/WT	WT
F18	C19	WT/ c-209G>A	c.-73T>C/ c.-73T>C  c.-75-4A>G/ c.-75-4A>G	c.175-5C>G	WT	c.730G>T/ c.730G>T	c.667+27C>G/ c.667+27C>G	WT	WT/WT	WT
F19	C20	WT/WT	c.-73T>C/	c.175-5C>G	WT	c.459G>T/	WT/WT	WT	WT/WT	WT

			c.-73T>C c.-75-4A>G/ c.-75-4A>G			c.459G>T				
F20	C21	<b>WT</b> /c-209G>A	c.-73T>C/ c.-73T>C c.-75-4A>G/ c.-75-4A>G	WT	WT	<b>RI</b>	<b>RI</b>	c.1060+37C>T	<b>WT/WT</b>	
F21	C22	<b>WT/WT</b>	c.-73T>C/ c.-73T>C c.-75-4A>G/ c.-75-4A>G	c.175-5C>G	WT	<b>c.390G&gt;T/ c.390G&gt;T</b> <b>59G&gt;T/c.4 59G&gt;T</b>	<b>WT/WT</b>	c.1060+37C>T	<b>WT/WT</b>	
	C23	<b>WT/WT</b>	c.-73T>C/ c.-73T>C c.-75-4A>G/ c.-75-4A>G	c.175-5C>G	WT	<b>WT/WT</b>	<b>c.667+27C&gt;G/ c.667+27C&gt;G</b>	c.1060+37C>T	<b>WT/WT</b>	WT

RI= resultados insatisfatórios; WT= wildtype (sequência selvagem). Bases de dados utilizadas para pesquisa das variantes: ClinVar Database, dbSNP, 1000 Genomes Project, AbraOm e HGMD. **Em negrito= resultados obtidos durante o estudo no LGMH..**

Quadro 3 - Descrição das variantes encontradas nos éxons estudados.

Variante	Éxon/Íntron	Localização	Classificação	Alteração Protéica	Frequência (casos detectados/casos analisados)
rs34743335	Éxon 1*	c.-313T>A	Benigna	-	6/20
rs12403006	Éxon 1*	c.-338A>T	Benigna	-	6/20
rs7545542	Éxon1*	c-209G>A	Significado clínico não reportado	-	7/20
rs2235377	Éxon 2*	c.-75-4A>G	Benigna	-	9/20
rs861019	Éxon 2*	c.-73T>C	Benigna	-	14/20
rs2013162	Éxon 5	c.459G>T	Benigna	p.Ser153=	3/20
rs34907424	Éxon 5	c.390G>T	Benigna	p.Gly130=	2/21
rs2235375	Éxon 6	c:667+27C>G	Benigna	-	8/22
rs145873101	Éxon 8	c.1450+68A>G	Significado clínico não reportado	-	1/22

\*éxon não codificante

## 6. DISCUSSÃO

### 6.1 PERFIL CLÍNICO DAS FAMÍLIAS SELECIONADAS

De acordo com os dados obtidos durante o estudo, os pacientes com FLP são a maioria, representando 65,51% dos indivíduos, principalmente do sexo masculino com representatividade de 57,89% dos casos. Este dado corrobora literatura, que afirma que essa classificação das FOTNS são as mais frequentes no mundo, assim como também são mais presentes em pessoas do sexo masculino (MOSSEY *et al.*, 2009), sendo o resultado esperado. Nos casos dos indivíduos que também possuem FOTNS na família dos pacientes, mesmo com grande parte das fendas não especificadas, a maioria foram observadas em pessoas do sexo masculino em relação as portadoras do sexo feminino, reforçando os dados literários.

Há maior probabilidade de fenda entre irmãos, entretanto, por se tratar de uma condição multifatorial, deve ser levada em consideração não apenas os fatores de suscetibilidade, mas também a agregação de fatores de riscos ambientais em cada gestação, ou seja, os fatores desencadeantes. Além disso, a ocorrência de fendas concordantes em gêmeos monozigóticos é maior do que em gêmeos dizigóticos, entretanto, os gêmeos presentes no estudo não possuem a zigosidade confirmada, além de possuírem fendas diferentes (C22-FL bilateral; C23- FLP bilateral) (MOSSEY *et al.*, 2009).

### 6.2 ESTUDO DO GENE *IRF6* NAS FAMÍLIAS SELECIONADAS

Estudos sobre os genes relacionados às FOT são realizados em todo o mundo e sendo o gene *IRF6* é um dos mais bem estudados (SALEEM *et al.*, 2019). As implicações deste gene na origem das FOT ainda não são completamente conhecidas, porém é bem estabelecida sua relação com a formação da anomalia.

Segundo o *HGMD*, até 26/11/2022, foram identificadas 340 variantes no gene *IRF6*, na qual várias correspondem a variantes não causativas da anomalia (SNPs= *Single Nucleotide Polymorphism*) entretanto, os portadores destas variantes são mais suscetíveis ao surgimento de FOTNS durante a fase embriológica.

Dos 23 casos estudados, apenas seis ainda não possuem o sequenciamento completo dos éxons do gene *IRF6*. Dentre os 17 com o sequenciamento finalizado, nenhum apresentou variantes consideradas patogênicas associadas a FOT ou não descritas no banco de dados *ClinVar*.

Sugere-se, que seja dado a continuação da pesquisa para que haja completo sequenciamento de todos os éxons do gene dos pacientes com lacunas de informações genéticas.

As variantes c.-73T>C (rs861019) e c.-75-4A>G (rs2235377) encontradas no éxon 2 em 14 dos 20 pacientes são consideradas não patogênicas, entretanto Pegelow *et al.*, 2008 e Rafighdoost *et al.*, 2017, fazem associação destas variantes ao fenótipo FLP uni- e bilateral. Desses pacientes, 11 condizem com o fenótipo proposto pelo estudo.

A variante c.459G>T (rs2013162) encontrada em três pacientes de 20, é resultado de um polimorfismo silencioso, que não altera o produto proteico (p.Ser153=) (PEGELOW *et al.*, 2008).

Referente ao caso gemelar, ambos são concordantes nos éxon 2, em que possuem uma variante, e no éxon 8 não possuem nenhuma. No éxon 5 o paciente C22 possui as variantes c.459G>T (rs2013162) e c.390G>T (rs34907424) que seu irmão não possui. Já no éxon 6 ocorre o inverso, o paciente C23 possui a variante c:667+27C>G (rs2235375) que seu irmão não possui. Fenotipicamente em relação a patologia o paciente C22 possui FL bilateral e o C23 FLP. Os autores Blanton *et al.*, 2005, Scapoli *et al.*, 2005 e Mijiti, 2015, sugerem que a variante rs2235375 (c.667+27C>G) pode estar associada a FLP, expressa no fenótipo do paciente.

As variantes c-313T>A (rs34743335), c-338A>T (rs12403006), c-209G>A (rs7545542) do éxon 1 e c-390G>T (rs34907424) do éxon 5 não são associadas às FOTNS (MEIRA, 2014)

Uma das possíveis explicações para a não identificação de alterações patogênicas no gene *IRF6* que possam justificar o fenótipo dos pacientes é o tamanho da casuística. Um dos motivos que diminuiu nossa amostra foi a perda de qualidade do material genético, ocasionada pelo grande intervalo de tempo extração do DNA (desde 2008) até a o início da realização do estudo (agosto de 2021). Situações como perda de volume de amostra devido a evaporação, contaminação do material fizeram com que o número de pacientes estudados fossem diminuindo. Há também a impossibilidade de coleta, pois não foi possível entrar em contato com alguns pacientes, assim como a pandemia do COVID-19 também foi um empecilho.

## 7. CONCLUSÃO

Verificou-se maior frequência de FLP seguida de FL e FP, sendo a maioria dos casos em pacientes do sexo masculino.

Não foram identificadas alterações no gene *IRF6* associadas à FOTNS em nenhum dos 17 pacientes com rastreamento de variantes finalizadas. Seis pacientes continuam em investigação para a finalizar o sequenciamento do gene *IRF6*.

São necessários estudos com maior número de pacientes para certificar estes resultados.

## 8. REFERÊNCIAS

AMARAL, Cassio Eduardo do; KUCZYNSK, Evelyn; ALONSO, Nivaldo. Qualidade de vida de crianças com fissura labiopalatina: análise crítica dos instrumentos de mensuração: quality of life among children with cleft lips and palates: a critical review of measurement instruments. *Revista Brasileira de Cirurgia Plástica*, São Paulo, v. 4, n. 26, p. 639-644, 10 out. 2011. Semanal. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbcp/a/SkXCfdS9YMfVHF4SNPXxTNq/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 03 dez. 2022.

BEZERRA, J. F. et al. IRF6 polymorphisms in Brazilian patients with non-syndromic cleft lip with or without palate. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, v. 86, n. 6, p. 696–702, 11 dez. 2020.

BLANTON, Susan H.; CORTEZ, Amy; STAL, Samuel; MULLIKEN, John B.; FINNELL, Richard H.; HECHT, Jacqueline T.. Variation in IRF6 contributes to nonsyndromic cleft lip and palate. *American Journal Of Medical Genetics Part A*, [S.L.], v. 137, n. 3, p. 259-262, 2005.

CARDOSO, Maria Leila. Polimorfismos do gene MSX1 e a fenda labio e/ou palatina não-sindrômica. 2012. 77 f. **Tese (Doutorado em Ciências da Saúde)** - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2012.

CYMROT, Moacir; SALES, Felipe de Castro Dantas; TEIXEIRA, Francisco de Assis Alves; TEIXEIRA JUNIOR, Francisco de Assis Alves; TEIXEIRA, Geraldo Sérgio Barbosa; CUNHA FILHO, José Ferreira da; OLIVEIRA, Natália de Holanda e. Prevalência dos tipos de fissuras em pacientes com fissuras labiopalatinas atendidos em um Hospital Pediátrico do Nordeste brasileiro: prevalence of kinds of cleft lip and palate at a pediatric hospital in northeast of brazil. *Revista Brasileira de Cirurgia Plástica*, Fortaleza, v. 4, n. 25, p. 648-641, 22 nov. 2010.

COX, T.C. Taking it to the max: the genetic and developmental mechanisms coordinating midfacial morphogenesis and dysmorphology. *Clinical Genetics*, v. 65, p. 163-176, 2004.

DE-ARAUJO, M. *et al.* Molecular analysis of CYP21 and C4 genes in Brazilian families with the classical form of steroid 21-hydroxylase deficiency. *Brazilian journal of medical and biological research* = **Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas**, v. 29, n. 1, p. 1–13, jan. 1996

DIXON MJ, MARAZITA ML, BEATY TH *et al.* Cleft lip and palate: understanding genetic and environmental influences. **Nat Rev Genet.** 2011.

ENSEMBL. Gene: *IRF6*. Disponível em: <https://www.ensembl.org/index.html>. Acesso em: 20 nov. 2022.

FABBRI, G. *et al.* Genetic lesions associated with chronic lymphocytic leukemia transformation to Richter syndrome. **Journal of Experimental Medicine**, v. 210, n. 11, p. 2273–2288, 21 out. 2013.

FERREIRA DE LIMA, R. L. L. *et al.* Prevalence and nonrandom distribution of exonic mutations in interferon regulatory factor 6 in 307 families with Van der Woude syndrome and 37 families with popliteal pterygium syndrome. **Genetics in Medicine**, v. 11, n. 4, p. 241–247, 2009.

FUNATO, NORIKO; NAKAMURA, MASATAKA. Identification of shared and unique gene families associated with oral clefts. **International Journal Of Oral Science**, [S.L.], v. 9, n. 2, p. 104-109, 20 jan. 2017.

GHASSIBÉ, M. Six families with Van der Woude and/or popliteal pterygium syndrome: all with a mutation in the IRF6 gene. **J Med Genet**; 41:e15, 2004.

GORLIN, R.J.; COHEN, M.M. JR.; LEVIN, L.S. **Syndromes of the Head and Neck**. 4d ed. Oxford University Press, New York, 2001.

KADIR, Ayesha; MOSSEY, Peter A.; ORTH, M.; BLENCOWE, Hannah; SOWMIYA, Moorthie; LAWN, Joy E.; MASTROIACOVO, Pierpaolo; MODELL, Bernadette. Systematic Review and Meta-Analysis of the Birth Prevalence of Orofacial Clefts in Low- and Middle-Income Countries. **The Cleft Palate-Craniofacial Journal**, [S.L.], v. 54, n. 5, p. 571-581, set. 2017.

LESLIE, Elizabeth J.; MARAZITA, Mary L.. Genetics of cleft lip and cleft palate. **American Journal Of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics**, [S.L.], v. 163, n. 4, p. 246-258, 4 out. 2013. Wiley.

LIRA, Marília Ribeiro de; LEMOS, João Victor Alves; ALMEIDA, Maria Amanda dos Santos; ALVES, Sabrina Gabriela Gonçalves; ALVES, Sabrina Gabriela Gonçalves; MELO, Isabelle Cristina Ferreira de. QUALIDADE DE VIDA DOS INDIVÍDUOS COM FISSURA LABIOPALATINA. **Ciências Biológicas e da Saúde Unit Alagoas**, Maceió, v. 7, n. 2, p. 87-98, 01 abr. 2022. Mensal. Disponível em: <https://periodicos.set.edu.br/fitsbiosauade/article/view/8340/4981>. Acesso em: 03 dez. 2022.

MACHADO, RENATO. A. et al. Potential genetic markers for nonsyndromic oral clefts in the Brazilian population: A systematic review and meta-analysis. *Birth Defects Research* John Wiley and Sons Inc., , 1 jun. 2018.

MAMANE Y, HEYLBROECK C, GENIN P, ALARTE M, SERVANT MJ, *et al.* 1999. Interferon regulatory factors: the next generation. **Gene** 237:1–14.

MARANHÃO, Betânia Severino da Silva. **ANÁLISE MUTACIONAL DOS GENES IRF6 E GRHL3 EM INDIVÍDUOS PORTADORES DE FISSURAS DE LÁBIO E/OU PALATO NÃO SINDRÔMICAS**. 2016. 94 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Pós-Graduação em Ciências Biológicas, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2016. Disponível em: <https://repositorio.bc.ufg.br/tede/bitstream/tede/8590/5/Disserta%C3%A7%C3%A3o%20-%20Bet%C3%A2nia%20Severino%20da%20Silva%20Maranh%C3%A3o%20-%202016.pdf>. Acesso em: 03 dez. 2022.

MEIRA, Joanna Goes Castro. **Estudo clínico e molecular em pacientes com fissuras orais para avaliação do efeito fenotípico de variantes do IRF6 e estimativa da contribuição genética nas fissuras palatinas**. 2014. 139 f. Tese (Doutorado) - Curso de Biologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2014.

MIJITI, Ainiwaer; LING, Wang; GULI; MOMING, Adili. Association of single-nucleotide polymorphisms in the IRF6 gene with non-syndromic cleft lip with or without cleft palate in the

Xinjiang Uyghur population. **British Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery**, [S.L.], v. 53, n. 3, p. 268-274, mar. 2015.

MONLLEÓ, Isabella Lopes; MONTEIRO, Gabriella da Silva; MACHADO, Janine Cabral; BARROS, Amanda Gabriela Rosendo de; ANDRADE, Ana Karolina Maia de; OLIVEIRA JÚNIOR, Genival Viana de; BRITO, Gisele de Melo; BERGAMINL, Luna Lira; NASCIMENTO, Diogo Lucas Lima do; GIL-DA-SILVA-LOPES, Vera Lúcia. Fendas Orais no Sistema Único de Saúde – Alagoas: Definição de modelo para referência e contrarreferência em genética. **Comun. Ciênc. Saúde**, Maceió, p. 23-30, 28 jan. 2017. Mensal. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-972642>. Acesso em: 01 jul. 2022.

MOSSEY, Peter; LITTLE, Julian; MUNGER, Ron G; DIXON, Mike J; SHAW, William C. Cleft lip and palate. **The Lancet**, [S.L.], v. 374, n. 9703, p. 1773-1785, nov. 2009.

MOORE, K.L.; PERSAUD, T.V.N. Embriologia clínica. 8.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008

NOURI, Nayereh; MEMARZADEH, Mehrdad; CARINCI, Francesco; CURA, Francesca; SCAPOLI, Luca; NOURI, Narges; JAFARY, Fariba; SEDGHI, Maryam; SADRI, Leyli; SALEHI, Mansoor. Family-based association analysis between nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate and IRF6 polymorphism in an Iranian population. **Clinical Oral Investigations**, [S.L.], v. 19, n. 4, p. 891-894, 16 set. 2014.

NEHYBA, J. *et. al.* A Novel Interferon Regulatory Factor (IRF), IRF-10, has a unique role in immune defense and is induced by the v-rel oncoprotein. **Molecular and Cellular Biology**; p. 3942-3957, Vol. 22, June, 2002.

NEHYBA, J, HRDLICKVÁ R, BOSE HR. Dynamic evolution of immune system regulators: the history of the interferon regulatory factor family. **Mol Biol Evol.** p.2539-50, Vol. 26, Nov, 2009.

PEGELOW, M.; PEYRARD-JANVID, M.; ZUCHELLI, M.; FRANSSON, I.; LARSON, O.; KERE, J.; LARSSON, C.; KARSTEN, A.. Familial non-syndromic cleft lip and palate--analysis of the *IRF6* gene and clinical phenotypes. **The European Journal Of Orthodontics**, [S.L.], v. 30, n. 2, p. 169-175, 21 jan. 2008.

PALONE, Marcos Roberto Tovani. Fatores modificadores da microbiota gastrintestinal e sua relação com malformações craniofaciais. **Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba**, v. 16, n. 2, p. 107-108, 2014.

POERNER, F. Estudos genéticos em pares de irmãos portadores de fissura lábio-palatina. **Tese**, Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo-USP-SP; 2005.

RAFIGHDOOST, Houshang; HASHEMI, Mohammad; DANESH, Hiva; BIZHANI, Fatemeh; BAHARI, Gholamreza; TAHERI, Mohsen. Association of single nucleotide polymorphisms in AXIN2, BMP4, and IRF6 with Non-Syndromic Cleft Lip with or without Cleft Palate in a sample of the southeast Iranian population. **Journal Of Applied Oral Science**, [S.L.], v. 25, n. 6, p. 650-656, dez. 2017.

REQUEIJO, Márcio José Rosa. **Fenda facial diagnosticada no pré-natal**: aspectos epidemiológicos, ultra-sonográficos e pós-natais. 2006. Dissertação (Mestrado em Obstetrícia e Ginecologia) - Faculdade de Medicina, University of São Paulo, São Paulo, 2006.

SCAPOLI, Luca; PALMIERI, Annalisa; MARTINELLI, Marcella; PEZZETTI, Furio; CARINCI, Paolo; TOGNON, Mauro; CARINCI, Francesco. Strong Evidence of Linkage Disequilibrium between Polymorphisms at the IRF6 Locus and Nonsyndromic Cleft Lip With or Without Cleft Palate, in an Italian Population. **The American Journal Of Human Genetics**, [S.L.], v. 76, n. 1, p. 180-183, jan. 2005.

SCHUTTE, B.C.; MURRAY, J.C. The many faces and factors of orofacial clefts. **Human Molecular Genetics**, v. 8, n.10, p.1853-1859, 1999.

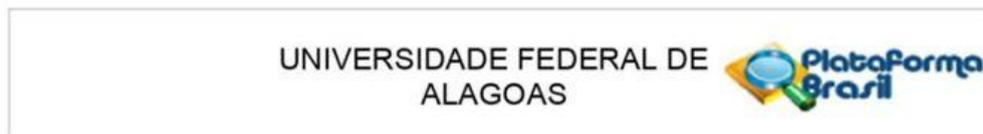
SALEEM, K. *et al.* Assessment of candidate genes and genetic heterogeneity in human non syndromic orofacial clefts specifically non syndromic cleft lip with or without palate. **Heliyon Elsevier Ltd**, , 1 dez. 2019.

STANIER, P; MOORE, G. E. Genetics of cleft lip and palate: syndromic genes contribute to the incidence of non-syndromic clefts. **Human Molecular Genetics**, [S.L.], v. 13, n. 90001, p. 73-81, 13 jan. 2004.

TANIGUCHI, T., OGASAWARA K, TAKAOKA A, TANAKA N. IRF family of transcription factors as regulators of host defense. **Annu Rev Immunol**; v.19, p.623-55, 2001.

## 9. ANEXOS

### 9.1 ANEXO - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Base Brasileira de Anomalias Craniofaciais

**Pesquisador:** Vera Lúcia Gil da Silva Lopes

**Área Temática:** Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP;);

**Versão:** 4

**CAAE:** 85020018.8.3015.5013

**Instituição Proponente:** Universidade Federal de Alagoas

**Patrocinador Principal:** MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO  
FUNDACAO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE ALAGOAS  
FUNDACAO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SAO PAULO  
Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.099.363

#### Apresentação do Projeto:

A este projeto visa reconhecer características da população brasileira com anomalias craniofaciais (ACF) por meio da coleta padronizada de informações sociodemográficas, clínicas e genéticas de indivíduos com ACF. Este será desenvolvido por meio de entrevista com pais (ou responsáveis) ou o próprio indivíduo com ACF (pessoalmente ou por telefone), realização de exames subsidiários e testes genéticos para esclarecimento diagnóstico individual, comparação entre resultados de exames anônimos para definição de características etiológicas populacionais, registro do seguimento clínico padronizado, armazenamento de fotos, gravações de áudio e vídeos para o reconhecimento da história natural das diferentes condições clínicas com ACF. O instrumento de coleta de dados on line (CranFlow) foi desenvolvido e implantado anteriormente por este grupo de pesquisa; as informações são armazenadas em ambiente digital seguro. Haverá armazenamento de amostras em biorrepositório regulamentado já existente. Como benefício individual, este projeto poderá realizar testes genéticos ainda não disponíveis no serviço em que o paciente é atendido, esclarecer o diagnóstico e permitir aconselhamento genético. Como benefício coletivo, a caracterização de fatores de risco populacionais para ACF específicas, o reconhecimento

**Endereço:** Av. Lourival Melo Mota, s/n - Campus A . C. Simões,

**Bairro:** Cidade Universitária

**CEP:** 57.072-900

**UF:** AL

**Município:** MACEIO

**Telefone:** (82)3214-1041

**E-mail:** comitedeeticaufal@gmail.com

## 9.2 ANEXO - TERMO DE COMPROMISSO LIVRE E ESCLARECIDO



**EBSERH**  
EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES

MINISTÉRIO DA  
EDUCAÇÃO



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS  
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROF. ALBERTO ANTUNES

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**Projeto:** Base de Dados Brasileira de Anomalias Craniofaciais

**Coordenadora:** Profa. Dra. Vera Lúcia Gil da Silva Lopes

**Local de execução:** Serviço de Genética Clínica, Hospital Universitário Prof. Alberto Antunes, Universidade Federal de Alagoas (SGC-HUPAA/UFAL)

**Responsável Local:** Profa Dra Isabella Lopes Monlleó

**Número CAAE:** 85020018.8.3015.5013

**Nome do participante:** \_\_\_\_\_

Você (ou a pessoa pela qual é responsável) está sendo convidado a participar como voluntário de uma pesquisa. Este documento, chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, visa assegurar seus direitos como participante e é elaborado em duas vias, uma que deverá ficar com você e outra com o pesquisador.

Por favor, leia com atenção e calma, aproveitando para esclarecer suas dúvidas. Se houver perguntas antes ou mesmo depois de assiná-lo, você poderá esclarecê-las com o pesquisador. Se preferir, pode levar este Termo para casa e consultar seus familiares ou outras pessoas antes de decidir participar. Não haverá nenhum tipo de penalização ou prejuízo se você não aceitar participar ou retirar sua autorização em qualquer momento.

#### Justificativa e objetivos:

As anomalias craniofaciais são alterações na cabeça (crânio) ou no rosto (face) que já nascem com a pessoa (congênitas). Elas são de vários tipos e podem aparecer sozinhas ou junto com outras anomalias congênitas, também na mesma região ou em outras partes do corpo. Sabe-se que genética e ambiente influenciam no aparecimento das anomalias craniofaciais, mas não se conhecem todas as causas e maneiras como isso acontece. O motivo de realizar esta pesquisa é aumentar o conhecimento sobre essas causas para contribuir com a melhoria dos cuidados de saúde e com a prevenção de novos casos nas famílias e na população. Para tanto, é necessário reunir informações médicas e realizar testes genéticos nas pessoas que apresentam anomalias craniofaciais e em seus familiares. Os objetivos desta pesquisa são: registrar informações socioeconômicas, médicas, familiares e genéticas de pessoas afetadas, na Base Brasileira de Anomalias Craniofaciais, buscar causas e desenvolver propostas de educação para cuidados de saúde e prevenção de anomalias craniofaciais.

**Procedimentos:** Faz parte desta pesquisa: (1) Coleta de informações socioeconômicas, médicas e familiares em consultas realizadas no ambulatório de genética craniofacial do Serviço de Genética Clínica do Hospital Universitário Prof Alberto Antunes da Universidade Federal de Alagoas (SGC/HUPAA/UFAL). Estas poderão ser complementadas, caso necessário, por entrevista telefônica e fotografias que serão guardadas na Base Brasileira de Anomalias Craniofaciais (BBAC) em ambiente digital seguro. (2) Gravação de áudio e (ou) vídeo, quando necessário, que ficarão guardados com o pesquisador no local onde o atendimento foi realizado. Estas são realizadas rotineiramente para acompanhamento de tratamento de anomalias craniofaciais e são parte de prontuário médico, não sendo descartadas. De acordo com cada caso, é possível que esta documentação (ou parte dela) venha a ser anexado à BBAC, com o objetivo de registrar características específicas da história natural do quadro clínico. (3) Coleta de material biológico sendo sangue – de 04 a 08



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS  
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROF. ALBERTO ANTUNES

ml, saliva, urina e tecido (pele, mucosa, músculos), este último resultante de cirurgia do participante e outros membros da família (pai, mãe e – quando for o caso – outros familiares com problemas semelhantes ao do participante). Essas amostras poderão ser utilizadas em diversos exames genéticos. Cada procedimento será realizado de acordo com a necessidade de cada participante.

**Desconfortos e riscos:**

A participação nesse estudo pode gerar os seguintes desconfortos: (1) cansaço devido à duração da consulta para preenchimento da Base Brasileira de Anomalias Craniofaciais que é de 40 a 50 minutos e (2) timidez, vergonha ou estranheza para fornecer informações e realizar fotografias gravar áudio e (ou) vídeo. Para minimizar estes desconfortos, serão tomadas medidas para que os procedimentos sejam realizados da maneira mais ágil possível, em ambiente reservado. (3) Dor durante a coleta de sangue periférico e formação de manchas roxas na região onde foi introduzida a agulha. Será garantida coleta por profissional habilitado. (4) A obtenção de outros tecidos será vinculada ao procedimento cirúrgico de acordo com o plano de tratamento do participante estabelecido pelo cirurgião assistente. Os desconfortos e riscos são relacionados ao tratamento cirúrgico e independem da utilização desse pedaço de pele em pesquisa. Não há risco previsível adicional relacionado ao procedimento cirúrgico. Não há outros riscos previsíveis.

**Benefícios:**

O benefício direto para o participante e sua família poderá incluir a realização de testes que ainda não estão disponíveis no SGC/HUPAA/UFAL e que podem esclarecer o diagnóstico, a oportunidade de um planejamento do tratamento baseado no diagnóstico e, também, aconselhamento genético, quando for o desejo da família.

**Acompanhamento de saúde e aconselhamento genético:**

A Dra Isabella Lopes Monlleó e o Dr Marshall Italo Barros Fontes, ambos médicos geneticistas do SGC/HUPAA/UFAL, realizarão o acompanhamento do participante e sua família, informarão os resultados dos exames genéticos e realizarão o aconselhamento genético, quando pertinente e de forma gratuita. Os dados genéticos são confidenciais e não serão repassados a terceiros como seguradoras, empregadores, supervisores hierárquicos, entre outros. Os mecanismos de proteção dos dados genéticos incluem: 1) BBAC com sistema fechado ao público; 2) Acesso dos responsáveis pelo participante da pesquisa por meio de senha; 3) Registro na BBAC com mecanismo eletrônico padrão de não identificação dos dados inseridos, inclusive fotos e gravações; 4) amostras biológicas registradas em laboratório por meio de número não diretamente relacionado ao nome do participante (apenas os responsáveis pelo participante terão acesso à identificação). O participante da pesquisa ou seus responsáveis têm o direito de retirar dados de qualquer natureza a qualquer momento, tanto da BBAC quanto amostras biológicas armazenadas. Entretanto, nesta situação, os médicos geneticistas Dra Isabella Lopes Monlleó e Dr Marshall Italo Barros Fontes poderão não ter condições de concluir o diagnóstico ou realizar o aconselhamento genético.

**Sigilo e privacidade:**

O participante tem a garantia de que sua identidade será mantida em sigilo e nenhuma informação será dada a pessoas que não façam parte da equipe de pesquisadores. Poderá ser necessário usar fotografias, áudios e vídeos do participante em reuniões e (ou) publicações científicas. O nome do participante ou qualquer dado de identificação (filiação, local de atendimento, ou outras informações que permitam a identificação) não serão citados na divulgação dos resultados da pesquisa. Entretanto, tratando-se de anomalia craniofacial rara, pode existir a necessidade de divulgação da descrição ou exibição de foto sem cobertura da face. Isto ocorrerá



**EBSERH**  
HOSPITAIS UNIVERSITÁRIOS FEDERAIS

MINISTÉRIO DA  
EDUCAÇÃO



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS  
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROF. ALBERTO ANTUNES

com o objetivo de esclarecer a comunidade científica sobre determinado aspecto da anomalia craniofacial, facilitando o diagnóstico, acompanhamento clínico e tratamento de casos semelhantes.

**Ressarcimento e Indenização:**

Esta pesquisa não prevê ressarcimento de despesas, pois todos os procedimentos serão realizados no mesmo dia, período e local de consultas do SGC/HUPAA/UFAL. Quando ocorrer a necessidade de comparecimento fora da rotina, relacionado exclusivamente a este projeto e por solicitação do responsável pelo projeto, as despesas de transporte e alimentação serão ressarcidas. O participante terá direito à indenização em caso de danos decorrentes do estudo.

**Utilização do material biológico colhido:**

As amostras terão os seguintes destinos conforme necessidade diagnóstica do indivíduo e sua família: (1) Laboratório de Citogenética Humana da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas para realização de exame de cariótipo, (2) Laboratório de Genética Molecular Humana do SGC/HUPAA/UFAL para realização de testes diagnósticos por meio de técnicas de biologia molecular, (3) Laboratório de Citogenética Humana e Citogenômica do Departamento de Genética Médica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, instituição coordenadora desta pesquisa, para realização de testes diagnósticos com técnicas de citogenética molecular e citogenômica não disponíveis na UFAL e (4) para outros laboratórios no Brasil para realização de exames diagnósticos relacionados aos objetivos desta pesquisa, não disponíveis na UFAL e na UNICAMP. É possível que, em benefício do participante desta pesquisa, havendo oportunidade de investigação laboratorial diagnóstica de doença rara em outro país, uma amostra biológica seja enviada com este fim. Não há como prever quem ou que exames serão necessários, por isso quando surgir e se surgir essa necessidade, os responsáveis pela pesquisa solicitarão apreciação ética e apenas remeterão a amostra após autorização. O resultado do exame será informado ao participante e (ou) seus responsáveis.

**Contato:**

Em caso de dúvidas sobre o estudo, você poderá entrar em contato com Profa. Dra. Isabella Lopes Monlleó pelo telefone (82) 3202-3896 ou dirigir-se ao HUPAA/UFAL, localizado na Avenida Lourival Melo Mota, S/N, Tabuleiro do Martins, Maceió-AL. Em caso de denúncias ou reclamações sobre sua participação e sobre questões éticas do estudo, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFAL, pelo telefone: 3214-1041, e-mail-[comitedeeticaufal@gmail.com](mailto:comitedeeticaufal@gmail.com) ou pessoalmente no endereço Avenida Lourival Melo Mota, prédio da Reitoria, Maceió-AL.

**Consentimento livre e esclarecido:**

Após ter recebido esclarecimentos sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa acarretar, aceito participar. Estou ciente de que devo manter meu endereço e telefones de contato sempre atualizados junto ao responsável pela pesquisa e declaro ter recebido uma via original deste documento assinada pelo pesquisador e por mim, tendo todas as folhas por nós rubricadas.

Nome: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

\_\_\_\_\_ (Assinatura do participante ou do seu responsável legal)



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
 EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES  
 UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS  
 HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROF. ALBERTO ANTUNES

**Guarda e utilização do material biológico em novas pesquisas:**

Existe a possibilidade de guardar parte não utilizada das amostras biológicas em biorrepositório criado para este fim localizado no Laboratório de Citogenética Humana e Citogenômica do Departamento de Genética Médica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP. Estas amostras poderão ser utilizadas em outras pesquisas tanto no Brasil como no exterior. Nestes casos, novos projetos de pesquisa deverão ter a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), e, quando for o caso, da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP). Em relação a este item, eu:

AUTORIZO o armazenamento do material biológico SENDO NECESSÁRIO meu consentimento a cada nova pesquisa, que deverá ser aprovada pelo CEP institucional e, se for o caso, pela CONEP.

NÃO AUTORIZO o armazenamento do material biológico, DEVENDO o mesmo SER DESCARTADO ao final desta pesquisa.

Você pode retirar o consentimento da guarda e utilização do material biológico a qualquer tempo e sem quaisquer ônus ou prejuízos.

Em caso de falecimento ou condição incapacitante, os direitos sobre o material armazenado deverão ser dados a: \_\_\_\_\_.

**Disponibilização de informações em bases de dados científicas nacionais e (ou) mundiais:** Como a maioria das anomalias craniofaciais são doenças raras, é importante comparar as características clínicas e genéticas de pessoas no Brasil e em outros países. Para isso, é necessário inserir informações médicas e resultados de testes genéticos em bases de dados públicas nacionais e (ou) mundiais. No compartilhamento dos dados é sempre assegurado que **NÃO** haverá qualquer identificação dos participantes, ou seja, não aparecerão informações como nome, sobrenome, filiação, endereço, número de registro hospitalar, cartão nacional de saúde ou qualquer outra que permita reconhecer o participante. Em relação a este item, eu:

AUTORIZO a disponibilização das informações médicas e resultados de testes genéticos em bases de dados públicas.

NÃO AUTORIZO a disponibilização das informações médicas e resultados de testes genéticos em bases de dados públicas.

**Responsabilidade do Pesquisador:** Asseguro ter cumprido as exigências da resolução 466/2012 CNS/MS e complementares na elaboração do protocolo e na obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Asseguro, também, ter explicado e fornecido uma via deste documento ao participante. Informo que o estudo foi aprovado pelo CEP perante o qual o projeto foi apresentado e pela CONEP, quando pertinente. Comprometo-me a utilizar o material e os dados obtidos nesta pesquisa exclusivamente para as finalidades previstas neste documento ou conforme o consentimento dado pelo participante.

\_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

## 9.3 ANEXO - TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



Ministério da  
Educação



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS  
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROF. ALBERTO ANTUNES

#### TERMO DE ASSENTIMENTO

**Projeto:** Base de Dados Brasileira de Anomalias Craniofaciais

**Coordenadora:** Profª. Dra. Vera Lúcia Gil da Silva Lopes

**Local de execução:** Serviço de Genética Clínica, Hospital Universitário Prof. Alberto Antunes, Universidade Federal de Alagoas (SGC-HUPAA/UFAL)

**Responsável Local:** Profª Dra Isabella Lopes Monlleó

**Número CAAE:** 85020018.8.3015.5013

**Nome do participante:** \_\_\_\_\_

**O que é assentimento?** É concordar em participar de uma pesquisa.

**Que pesquisa?** Juntar informações de pessoas parecidas com você e colocar no computador. Você participa se quiser.

**O que acontece?** Vamos perguntar sobre você, sua saúde, sua família, tirar fotos e gravar você e sua voz. Pode ser meio cansativo para seus pais responderem e parecer estranho filmar e fotografar você. Mas faremos o possível para não atrapalhar muito. Não contaremos a ninguém as respostas sobre você. As respostas ficarão guardadas em um computador. Vamos coletar sangue, cuspe e xixi e guardar em um freezer especial, para fazer exames. Vamos colher com muito cuidado, mas pode ficar roxo no local da picada da agulha. Se você for fazer alguma cirurgia no rosto, nós também pediremos um pedaço da pele que for retirada durante a operação para completar os seus exames. Inicialmente seus exames serão realizados aqui em Alagoas, mas se for necessário algum teste que nós não fazemos na UFAL, enviaremos uma parte do material que foi colhido (sangue, cuspe, xixi e pedaço de pele) para o laboratório da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) para completar seus exames. O que sobrar desse seu material, vai ficar guardado lá na Unicamp, em um local chamado biorrepositório. Nós poderemos enviar uma parte desse seu material para algum outro laboratório do Brasil ou do mundo que faça os exames que nós não temos desde que estes exames sejam importantes para descobrir seu diagnóstico. Se isso acontecer, antes de enviar o seu material, nós vamos pedir autorização ao comitê de ética da UFAL e ao comitê nacional.

Se participar, poderá descobrir o que causou a alteração na sua face, isso pode ajudar no seu tratamento. Desse modo, você também ajudará outras pessoas que são parecidas com você, porque poderemos comparar as respostas e os resultados dos exames de todos em diferentes lugares do mundo e conhecer melhor essa

Av. Lourival Melo Mota, SN  
Cidade Universitária  
CEP: 57072-900 | Maceió-AL  
Telefone: (82) 3202.3800

Rubricas:

Página 1 de 2



## 9.4 ANEXO - FORMULÁRIO DE PRIMEIRA CONSULTA DE FENDA OROFACIAL

**PROJETO CRÂNIO-FACE BRASIL**  
**FORMULÁRIO DE PRIMEIRA CONSULTA**  
**FENDA OROFACIAL**



Código PCFB: \_\_\_\_\_ Número CNS: \_\_\_\_\_

**A** Informações gerais referentes ao paciente

1. Nome do paciente: \_\_\_\_\_
2. CPF do paciente: \_\_\_\_\_
3. Data do nascimento: \_\_\_\_\_
4. É filho adotivo?:  
 Sim  Não
5. Sexo legal:  
 Masculino  Feminino  Não definido
6. Município e Estado de nascimento: \_\_\_\_\_
7. Escolaridade Paciente:  
 Não Alfabetizado  Ensino Médio Completo  
 Alfabetizado  Ensino Superior Incompleto  
 Ensino Fundamental Incompleto  Ensino Superior Completo  
 Ensino Fundamental Completo  Não se aplica  
 Ensino Médio Incompleto  Sem informação
8. Nome da Mãe: \_\_\_\_\_
9. Nome do Pai: \_\_\_\_\_
10. Renda Familiar: \_\_\_\_\_ em salários mínimos
11. Hospital: \_\_\_\_\_
12. Serviço: \_\_\_\_\_
13. Número de registro no Hospital ou Serviço: \_\_\_\_\_
14. Data da consulta: \_\_\_\_\_
15. Preenchido por: \_\_\_\_\_

**B** Contato com o paciente/família

16. Endereço completo: \_\_\_\_\_
17. Cidade e UF: \_\_\_\_\_
18. CEP: \_\_\_\_\_
19. Telefone Residencial: \_\_\_\_\_
20. Telefone Celular: \_\_\_\_\_
21. Telefone Comercial: \_\_\_\_\_
22. E-mail: \_\_\_\_\_

**C** Informações gerais referentes ao pai do paciente

23. Data de nascimento do pai do paciente: \_\_\_\_\_
24. Município e UF de nascimento do pai do paciente: \_\_\_\_\_
25. Escolaridade do pai do paciente:  
 Não Alfabetizado  Ensino Médio Completo  
 Alfabetizado  Ensino Superior Incompleto  
 Ensino Fundamental Incompleto  Ensino Superior Completo  
 Ensino Fundamental Completo  Não se aplica  
 Ensino Médio Incompleto  Sem informação

**PROJETO CRÂNIO-FACE BRASIL**

**FORMULÁRIO DE PRIMEIRA CONSULTA  
FENDA OROFACIAL**



**D** Informações gerais referentes à mãe do paciente

26. Data de nascimento da mãe do paciente: \_\_\_\_\_
27. Município e UF de nascimento da mãe do paciente: \_\_\_\_\_
28. Escolaridade da mãe do paciente:
- |   |  |
|---|--|
| <input type="radio"/> Não Alfabetizado              | <input type="radio"/> Ensino Médio Completo      |
| <input type="radio"/> Alfabetizado                  | <input type="radio"/> Ensino Superior Incompleto |
| <input type="radio"/> Ensino Fundamental Incompleto | <input type="radio"/> Ensino Superior Completo   |
| <input type="radio"/> Ensino Fundamental Completo   | <input type="radio"/> Não se aplica              |
| <input type="radio"/> Ensino Médio Incompleto       | <input type="radio"/> Sem informação             |

**E** Informações sobre o diagnóstico da fenda orofacial

29. Em que idade iniciou o acompanhamento especializado: \_\_\_\_\_
30. Época da suspeita ou do diagnóstico da fenda labial:
- |   |                                      |
|---|--------------------------------------|
| <input type="radio"/> Período pré-natal                       | <input type="radio"/> Sem informação |
| <input type="radio"/> Período pós-natal – Quantos dias: _____ | <input type="radio"/> Não se aplica  |
31. Época da suspeita ou do diagnóstico da fenda do palato:
- |   |                                      |
|---|--------------------------------------|
| <input type="radio"/> Período pré-natal                       | <input type="radio"/> Sem informação |
| <input type="radio"/> Período pós-natal – Quantos dias: _____ | <input type="radio"/> Não se aplica  |

**F** Antecedentes Pessoais Relevantes

32. Já realizou cirurgia para correção da fenda orofacial:
- |                           |                           |                                      |
|---------------------------|---------------------------|--------------------------------------|
| <input type="radio"/> Sim | <input type="radio"/> Não | <input type="radio"/> Sem informação |
|---------------------------|---------------------------|--------------------------------------|
33. Realizou alguma outra cirurgia(s):
- |                           |                           |                                      |
|---------------------------|---------------------------|--------------------------------------|
| <input type="radio"/> Sim | <input type="radio"/> Não | <input type="radio"/> Sem informação |
|---------------------------|---------------------------|--------------------------------------|

34. Se o paciente já realizou cirurgia(s), relacionadas ou não a fenda orofacial, preencha o quadro abaixo, complementando a informação a cada consulta subsequente:

Data da cirurgia	Idade do paciente	Especificação do procedimento	Município/UF	Nome do hospital

35. Problemas de saúde no período entre nascimento e a presente data, não relacionados aos procedimentos cirúrgicos de correção da fenda orofacial:

- |                           |                                      |
|---------------------------|--------------------------------------|
| <input type="radio"/> Sim | <input type="radio"/> Sem informação |
| <input type="radio"/> Não |                                      |

Se houve problemas de saúde não relacionados aos procedimentos cirúrgicos de correção da fenda orofacial, por favor, especifique-os:

36. Anemia:
- |                                       |                                      |
|---------------------------------------|--------------------------------------|
| <input type="radio"/> Não             | <input type="radio"/> Sem informação |
| <input type="radio"/> Sim – Descreva: |                                      |

**PROJETO CRÂNIO-FACE BRASIL**  
**FORMULÁRIO DE PRIMEIRA CONSULTA**  
**FENDA OROFACIAL**



37. Otite de repetição:  
 Não  Sem informação  
 Sim – Descreva:

38. Pneumonia de repetição:  
 Não  Sem informação  
 Sim – Descreva:

39. Convulsões:  
 Não  Sem informação  
 Sim – Descreva:

40. Outros problemas de saúde:  
 Não  
 Sim – Descreva:

**G Informações sobre desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM)**

**Marcos esperados de DNPM:**

- Sorriso - 2 meses
- Firmar a cabeça - 3-4 meses
- Sentar com apoio - 4-5 meses
- Sentar sem apoio - 6-8 meses
- Falar palavras - 8-14 meses
- Andar sem auxílio - 10-14 meses
- Falar frases - 10-24 meses
- Controle dos esfíncteres anal e vesical - a partir de 18 meses

**41. Marcos do desenvolvimento:**

Tipo de marco	Status do marco	Idade que atingiu (em meses)
Sorriu		
Sustentou a cabeça		
Sentou com apoio		
Sentou sem apoio		
Engatinhou		
Ficou de pé com apoio		
Andou sem apoio		
Falou palavras		
Falou frases		
Controlou esfíncter anal – período diurno		
Controlou esfíncter anal – período noturno		
Controlou esfíncter vesical – período diurno		
Controlou esfíncter vesical – período noturno		

**PROJETO CRÂNIO-FACE BRASIL**  
**FORMULÁRIO DE PRIMEIRA CONSULTA**  
**FENDA OROFACIAL**



- 42. Desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM):**
- Normal  
 Atraso apenas na linguagem  
 Atraso apenas motor  
 Atraso apenas de comportamento  
 Atraso motor e de linguagem  
 Atraso motor e de comportamento  
 Atraso de linguagem e comportamento  
 Atraso motor, linguagem e comportamento  
 Não se aplica  
 Sem informação
- 43. Dificuldade de aprendizagem (a partir dos 10 anos):**
- Sim  
 Não  
 Não se aplica  
 Sem informação
- 44. Deficiência intelectual (mediante a avaliação formal do perfil cognitivo) (a partir dos 7 anos):**
- Sim  
 Não  
 Sem avaliação formal  
 Não se aplica  
 Sem informação
- 45. Durante esta consulta, você avalia que o paciente tem:**
- Inteligência normal  
 Quadro sugestivo de déficit intelectual  
 Déficit intelectual estabelecido  
 Não se aplica
- 46. Realização de terapias de apoio:**
- Sim  
 Não  
 Não se aplica  
 Sem informação
- 47. Tipo(s) de terapia de apoio:**
- Fonoaudiologia  
 Terapia Ocupacional  
 Outra – Descreva: \_\_\_\_\_  
 Fisioterapia
- 
- H Informações sobre história obstétrica materna, história médica e medicamentosa da mãe no período de 3 meses antes até o final da gravidez do paciente**
- 48. Esta gravidez foi:**
- Espontânea  
 Induzida – Método: \_\_\_\_\_  
 Sem informação
- 49. Tabagismo pela mãe:**
- Sim  
 Não  
 Sem informação
- 50. Consumo de álcool pela mãe:**
- Sim  
 Não  
 Sem informação
- 51. Consumo de drogas ilícitas:**
- Sim  
 Não  
 Sem informação
- Obrigatório responder esta pergunta caso tenha respondido afirmativamente a questão anterior:**
- 52. Se afirmativo, especifique o tipo de droga:**
- Sem informação  
 Cocaína  
 Crack  
 Outros – Qual: \_\_\_\_\_  
 Ecstasy  
 LSD  
 Maconha
- 53. Diagnóstico de epilepsia:**
- Sim  
 Não  
 Sem informação
- 54. Diagnóstico de diabetes:**
- Sim  
 Não  
 Sem informação

**PROJETO CRÂNIO-FACE BRASIL**  
**FORMULÁRIO DE PRIMEIRA CONSULTA**  
**FENDA OROFACIAL**



55. Diagnóstico de obesidade:  
 Sim  Não  Sem informação
56. Diagnóstico de artéria umbilical única:  
 Sim  Não  Sem informação
57. Outros diagnósticos:  
 Não  Sem informação  
 Sim – Descreva: \_\_\_\_\_
58. Exposições da mãe a outras substâncias (inclusive medicamentos) durante a gestação:  
 Não  Sem informação  
 Sim – Quais: \_\_\_\_\_
59. Grupos de Ocupação: \_\_\_\_\_
60. Ocupação da mãe: \_\_\_\_\_
61. Exposição ocupacional da mãe a agentes químicos ou solventes:  
 \_\_\_\_\_
62. Outras intercorrências durante a gestação:  
 Não  Sem informação  
 Sim – Quais: \_\_\_\_\_
63. Tentativa de interrupção da gravidez:  
 Sim – Descreva: \_\_\_\_\_  Sem informação  
 Não
- I Informações sobre o parto e nascimento**
64. Duração da gestação:  
 Termo  Pós-termo  
 Pré-termo  Sem informação
65. Relação de peso ao nascimento X idade gestacional:  
 PIG (abaixo do percentil 10)  GIG (acima do percentil 90)  
 AIG (entre percentil 10 e 90)  Sem informação
66. Local do parto:  
 Maternidade  Outro  
 Domicílio  Sem informação
67. Tipo de parto:  
 Cesariano  Vaginal  
 Fórceps  Sem informação
68. Intercorrências neonatais:  
 Sim  Não  Sem informação



**PROJETO CRÂNIO-FACE BRASIL**  
**FORMULÁRIO DE PRIMEIRA CONSULTA**  
**FENDA OROFACIAL**



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

- |   |  |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Nativa (Indígena+Europeia Latina+Africana) | <input type="checkbox"/> Oriental            |
| <input type="checkbox"/> Europeia Latina                            | <input type="checkbox"/> Árabe               |
| <input type="checkbox"/> Africana                                   | <input type="checkbox"/> Indígena            |
| <input type="checkbox"/> Europeia não-latina                        | <input type="checkbox"/> Outra – Qual: _____ |
| <input type="checkbox"/> Judaica                                    | <input type="checkbox"/> Sem informação      |

**Antecedentes familiares**

86. Consanguinidade entre os genitores:

- Sim – Descreva: \_\_\_\_\_
- Possível                       Não                       Sem informação

87. Número total de gravidezes incluindo o paciente, nativos, natimortos e abortos (Lembre-se que gêmeos correspondem a 1 gravidez): \_\_\_\_\_

88. Se há pelo menos uma gravidez, por favor, preencha o quadro abaixo:

Ordem de nascimento ou nº do indivíduo no heredograma	Status (nativo, natimorto, aborto)	Gemelaridade (S, N)	Sexo (M, F)	Nome	Presença de Fenda Orofacial (S, N)	Caso registrado no PCFB (S, N)	Presença de outros defeitos (S, N)

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

- Sim                       Não                       Sem informação

90. Outras alterações de palato em outros parentes (exceto Fenda):

- Sim                       Não                       Sem informação

91. Se há casos de fendas orofaciais em qualquer parente (inclusive irmãos) do paciente, por favor, preencha o quadro abaixo:

Nº do indivíduo no heredograma	Parentesco	Nome	Tipo de fenda (utilize CID10)	Defeitos congênitos (S, N)	Paciente registrado no PCFB (S, N)	Examinado por você? (S, N)	Sexo do Parente (M, F)

**PROJETO CRÂNIO-FACE BRASIL**  
**FORMULÁRIO DE PRIMEIRA CONSULTA**  
**FENDA OROFACIAL**



**M Exame Físico**

**Dados Antropométricos Atuais**

Para os percentis: encontrar o intervalo adequado com base no valor exato calculado pelo WHO Anthro ou WHO AnthroPlus. Para percentil de PC de crianças MAIORES de 5 anos usar o gráfico Smith:

92. Peso atual: \_\_\_\_\_ g – Percentil: \_\_\_\_\_  
 93. Comprimento/estatura atual: \_\_\_\_\_ cm – Percentil: \_\_\_\_\_  
 94. Perímetro Cefálico atual: \_\_\_\_\_ cm – Percentil: \_\_\_\_\_

95. Preencha o quadro para descrição anatômica da fenda labial, labiopalatal ou palatal:

	Lado direito		Região mediana	Lado esquerdo	
F. Simonart					
Lábio					
Alvéolo					
Palato duro					
Palato mole					

96. Você teve dificuldade para classificar a fenda devido à manipulação cirúrgica prévia:  
 Sim  Não  Sem informação

97. Essa dificuldade ocorreu na classificação da fenda de:

- Lábio  Palato duro  
 Alvéolo  Palato mole

98. Presença de outros defeitos na região craniofacial:

- Sim  Não

Se há outros defeitos na região craniofacial, por favor, assinale abaixo:

**Crânio e/ou encéfalo:**

99. Crânio:

- |  |   |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Assimetria sem sinostose (HP:0002678)                 | <input type="checkbox"/> Fontanelas pequenas (HP:0005486)                 |
| <input type="checkbox"/> Bossa frontal (HP:0002007)                            | <input type="checkbox"/> Macrocefalia (sem hidrocefalia) (HP:0000256)     |
| <input type="checkbox"/> Craniossinostose (HP:0001363)                         | <input type="checkbox"/> Microcefalia (HP:0000252)                        |
| <input type="checkbox"/> Cristas supraorbitárias proeminentes ou hipoplásticas | <input type="checkbox"/> Occipital plano (HP:0005469)                     |
| <input type="checkbox"/> Deformidades do crânio sem sinostose (HP:0000929)     | <input type="checkbox"/> Occipital proeminente (HP:0000269)               |
| <input type="checkbox"/> Diâmetro bifrontal diminuído (HP:0004422)             | <input type="checkbox"/> Osteófito occipital (HP:0012294)                 |
| <input type="checkbox"/> Dolicocefalia (HP:0000268)                            | <input type="checkbox"/> Plagiocefalia sem sinostose (HP:0001357)         |
| <input type="checkbox"/> Fontanela acessória (HP:0012367)                      | <input type="checkbox"/> Sutura metópica aberta até o Bregma (HP:0005556) |
| <input type="checkbox"/> Fontanelas amplas (HP:0000239)                        |   |
| <input type="checkbox"/> Outros defeitos não listados – Descreva:              |   |

**PROJETO CRÂNIO-FACE BRASIL**  
**FORMULÁRIO DE PRIMEIRA CONSULTA**  
**FENDA OROFACIAL**



**100. Cabelo e couro cabeludo:**

- |  |  |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Alopecia totalis (HP:0007418)<br><input type="checkbox"/> Alterações de pigmentação de cabelos (HP:0009887)<br><input type="checkbox"/> Cabelos com baixa implantação na nuca (HP:0002162)<br><br><input type="checkbox"/> Outros defeitos não listados – Descreva: | <input type="checkbox"/> Cabelos com padrão anômalo, cabelos dirigidos para cima ou anomalias de redemoinho (HP:0011361)<br><input type="checkbox"/> Cabelos ressecados, quebradiços, grossos ou esparsos (HP:0010719)<br><input type="checkbox"/> Defeitos de couro cabeludo (HP:0001965) |
|--|--|

**101. Encéfalo:**

- |   |  |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Agenesia de corpo caloso (HP:0001274)<br><input type="checkbox"/> Anencefalia (HP:0002323)<br><input type="checkbox"/> Anomalia de Arnold-Chiari (HP:0002308)<br><input type="checkbox"/> Anomalia de Dandy Walker (HP:0001305)<br><input type="checkbox"/> Anomalias de septum pellucidum (HP:0007375)<br><input type="checkbox"/> Aplasia/hipoplasia de cerebelo (HP:0007360)<br><input type="checkbox"/> Defeitos de formação e migração neuronal (HP:0002269)<br><input type="checkbox"/> Disgenesia de corpo caloso (HP:0006996)<br><input type="checkbox"/> Outros defeitos não listados – Descreva: | <input type="checkbox"/> Encefaloceles (HP:0002084)<br><input type="checkbox"/> Hidrocefalia (exceto secundária a hemorragia intraventricular) (HP:0000238)<br><input type="checkbox"/> Hidrocefalia secundária a hemorragia intraventricular (HP:0000238) |
|---|--|

**102. Orelhas:**

- |  |  |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Anotia (HP:0008772)<br><input type="checkbox"/> Apêndices pós-auriculares (HP:0004451)<br><input type="checkbox"/> Apêndices, seios, cistos, orifícios/pits ou fistula pré-auriculares (HP:0000383)<br><input type="checkbox"/> Assimetria de tamanho (HP:0010722)<br><input type="checkbox"/> Aurícula acessória (HP:01000687)<br><input type="checkbox"/> Ausência de tragus (HP:0011268)<br><input type="checkbox"/> Formato rudimentar (orelha pequena com semelhança a brotos embrionários) (HP:0011267)<br><input type="checkbox"/> Hélix incompleta, espessada ou sobredobrada (HP:0011039)<br><input type="checkbox"/> Lóbulo duplo (HP:0000363)<br><input type="checkbox"/> Outros defeitos não listados – Descreva: | <input type="checkbox"/> Macrotia/orelha alargada (HP:0000400)<br><input type="checkbox"/> Meato auditivo externo estreito (HP:0000402)<br><input type="checkbox"/> Microtia (hipoplasia de orelha) (HP:0008551)<br><input type="checkbox"/> Orelha com prega na helix ou no lóbulo (HP:0008523)<br><input type="checkbox"/> Orelha de implantação baixa (HP:0000369)<br><input type="checkbox"/> Orelha dismórfica (em couve-flor, pontuda, achatada no terço superior, etc) (HP:0000377)<br><input type="checkbox"/> Orelha proeminente (HP:0000412)<br><input type="checkbox"/> Orelha rodada posteriormente (HP:0000358)<br><input type="checkbox"/> Orifícios (pit) pós auriculares (HP:0008523)<br><input type="checkbox"/> Tubérculo de Darwin (HP:0011261) |
|--|--|

**103. Face (inclui maxila e mandíbula):**

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Agnatia (HP:0009117)<br><input type="checkbox"/> Assimetria facial (HP:0000324)<br><input type="checkbox"/> Face alongada (HP:0000276)<br><input type="checkbox"/> Fenda ou agenesia de zigomático (HP:0005557)<br><input type="checkbox"/> Hipoplasia de mandíbula (HP:0000347)<br><input type="checkbox"/> Hipoplasia de zigomático (HP:0010669)<br><input type="checkbox"/> Micrognatia significativa com ou sem glossoptose<br><input type="checkbox"/> Outros defeitos não listados – Descreva: | <input type="checkbox"/> Outras deformidades congênicas da face e da mandíbula (HP:0000271)<br><input type="checkbox"/> Paralisia facial (HP:0010628)<br><input type="checkbox"/> Perfil facial achatado (HP:0012368)<br><input type="checkbox"/> Prognatia (HP:0000303)<br><input type="checkbox"/> Retrognatia (HP:0000278) |
|---|---|

**PROJETO CRÂNIO-FACE BRASIL**  
**FORMULÁRIO DE PRIMEIRA CONSULTA**  
**FENDA OROFACIAL**



**Olhos:**

**104. Sobrancelhas, cílios e pálpebras:**

- |  |  |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Blefarofimose (diminuição da abertura palpebral/fendas palpebrais estreitas (HP:0000581)) | <input type="checkbox"/> Fenda palpebral oblíqua superior ou inferior (HP:0200006)               |
| <input type="checkbox"/> Cílios ausentes ou rarefeitos (HP:0000561)  | <input type="checkbox"/> Fendas palpebrais pequenas (comprimento abaixo de dois desvios padrões) |
| <input type="checkbox"/> Cílios longos (HP:0000527)  | <input type="checkbox"/> Fusão completa de pálpebras (HP:0009755)                                |
| <input type="checkbox"/> Coloboma de pálpebra (HP:0000625)   | <input type="checkbox"/> Pálpebras <i>hooded</i>   |
| <input type="checkbox"/> Distiquíase (HP:0009743)  | <input type="checkbox"/> Pregas epicânticas (HP:0000286)   |
| <input type="checkbox"/> Distopia <i>cantorum</i> (HP:0000506)   | <input type="checkbox"/> Ptose palpebral (HP:0000508)  |
| <input type="checkbox"/> Ectrópio (HP:0000656)   | <input type="checkbox"/> Sinofrismo ou sobrancelhas rarefeitas (HP:0000534)                      |
| <input type="checkbox"/> Entrópio (HP:0000621)   |  |
| <input type="checkbox"/> Epicanto invertido (HP:0000537)   |  |
| <input type="checkbox"/> Outros defeitos não listados – Descreva:  |  |

**105. Globo ocular:**

- |  |  |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Aniridia (HP:0000526)   | <input type="checkbox"/> Hipotelorismo (mensurado) com indicação cirúrgica (HP:0000601)          |
| <input type="checkbox"/> Anomalia de pigmentação da íris (HP:0008034)                    | <input type="checkbox"/> Hipotelorismo (mensurado) sem indicação cirúrgica (HP:0000601)          |
| <input type="checkbox"/> Cisto dermóide epibulbar (HP:0200040)                           | <input type="checkbox"/> Manchas de Brushfield (HP:0001088)                                      |
| <input type="checkbox"/> Coloboma ocular (HP:0000589)                                    | <input type="checkbox"/> Microftalmia/anoftalmia/criptoftalmia (HP:0100887)                      |
| <input type="checkbox"/> Esclerótica azulada (HP:0000592)                                | <input type="checkbox"/> Nistagmo (HP:0000639)   |
| <input type="checkbox"/> Estrabismo (esotropia e exotropia) (HP:0000486)                 | <input type="checkbox"/> Obstrução, estenose ou estreitamento de ducto nasolacrimal (HP:0000614) |
| <input type="checkbox"/> Exoftalmia (HP:0000520)   | <input type="checkbox"/> Sardas na íris (HP:0200064)   |
| <input type="checkbox"/> Hipertelorismo (mensurado) com indicação cirúrgica (HP:0000316) |  |
| <input type="checkbox"/> Hipertelorismo (mensurado) sem indicação cirúrgica (HP:0000316) |  |
| <input type="checkbox"/> Outros defeitos não listados – Descreva:                        |  |

**106. Nariz:**

- |   |  |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Asas nasais hipoplásicas ou com incisuras/hipoplasia alar (HP:0009924) | <input type="checkbox"/> Nariz bulboso (HP:0000414)                    |
| <input type="checkbox"/> Atresia de coanas (HP:0000453)   | <input type="checkbox"/> Nariz tubular                                 |
| <input type="checkbox"/> Columela curta ou longa (HP:0009929)                                   | <input type="checkbox"/> Ponta nasal bífida discreta (HP:0011803)      |
| <input type="checkbox"/> Desvio de septo nasal (HP:0004411)                                     | <input type="checkbox"/> Ponta nasal bífida significativa (HP:0011803) |
| <input type="checkbox"/> Narinas antevertidas (HP:0000463)                                      | <input type="checkbox"/> Ponte nasal baixa ou larga (HP:0000431)       |
| <input type="checkbox"/> Narinas pequenas (HP:0009933)  | <input type="checkbox"/> Ponte nasal proeminente (HP:0000426)          |
| <input type="checkbox"/> Outros defeitos não listados – Descreva:                               | <input type="checkbox"/> Raiz nasal alta (HP:0000426)                  |

**PROJETO CRÂNIO-FACE BRASIL**  
**FORMULÁRIO DE PRIMEIRA CONSULTA**  
**FENDA OROFACIAL**



**Região oral:**

**107. Região perioral e lábios:**

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Boca grande (macrostomia) (HP:0000154)                 | <input type="checkbox"/> Fosseta, depressão ou orifício/pit em comissuras bucais (HP:0002710) |
| <input type="checkbox"/> Boca pequena (microstomia) (HP:0000160)                | <input type="checkbox"/> Freios labiais aberrantes (HP:0000191)                               |
| <input type="checkbox"/> Filtrum apagado (HP:0000319)                           | <input type="checkbox"/> Lábios espessos (HP:0012471)   |
| <input type="checkbox"/> Fosseta, depressão ou orifício/pit labial (HP:0100267) | <input type="checkbox"/> Lábios finos (HP:0000233)  |
| <input type="checkbox"/> Outros defeitos não listados – Descreva:               | <input type="checkbox"/> Macroquelia  |

**108. Cavidade oral:**

- |  |   |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Anodontia (HP:0000674)  | <input type="checkbox"/> Dentes neonatais (HP:0000695)              |
| <input type="checkbox"/> Anomalias do número de dentes (exceto anodontia) (HP:0006483) | <input type="checkbox"/> Hipoplasia de esmalte (HP:0006297)         |
| <input type="checkbox"/> Anquiloglossia (língua em gravata) (HP:0010296)               | <input type="checkbox"/> Língua grande (macroglossia) (HP:0000158)  |
| <input type="checkbox"/> Ausência de freio lingual                                     | <input type="checkbox"/> Língua pequena (microglossia) (HP:0000171) |
| <input type="checkbox"/> Borda alveolar alargada (HP:0000187)                          | <input type="checkbox"/> Palato alto e arqueado (HP:0000218)        |
| <input type="checkbox"/> Dentes malformados (HP:0011061)                               | <input type="checkbox"/> Palato com fenda submucosa (HP:0000176)    |
| <input type="checkbox"/> Outros defeitos não listados – Descreva:                      | <input type="checkbox"/> Úvula bífida (HP:0000193)                  |

**109. Presença de defeitos em outras regiões anatômicas:**

- Sim  Não

**Se há defeitos encontrados em qualquer outra região anatômica, por favor, assinale abaixo:**

**110. Pescoço:**

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Ausência de timo (HP:0005359)            | <input type="checkbox"/> Seio, fístula ou cisto de arco branquial (HP:0009794)                          |
| <input type="checkbox"/> Hígroma cístico (HP:0000476)             | <input type="checkbox"/> Hipertrofia do timo e outros distúrbios tímicos (exceto ausência) (HP:0000777) |
| <input type="checkbox"/> Pele redundante (HP:0005989)             | <input type="checkbox"/> Torcicolo (HP:0005988)   |
| <input type="checkbox"/> Pescoço curto (HP:0000470)               |   |
| <input type="checkbox"/> Prega nugal/Pterígio (HP:0000465)        |   |
| <input type="checkbox"/> Outros defeitos não listados – Descreva: |   |

**PROJETO CRÂNIO-FACE BRASIL**  
**FORMULÁRIO DE PRIMEIRA CONSULTA**  
**FENDA OROFACIAL**



**Sistema Musculoesquelético e parede abdominal:**

**111. Tórax:**

- |  |  |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Anomalia de Klippel-Feil (HP:0004602)                             | <input type="checkbox"/> Hipoplasia/agenesia sacral (HP:0008517)             |
| <input type="checkbox"/> Anomalia de Sprengel (HP:0000912)                                 | <input type="checkbox"/> Hipoplasia/aplasia de peitoral maior (HP:0005258)   |
| <input type="checkbox"/> Bifurcação de costela (HP:0000892)                                | <input type="checkbox"/> Mamilo acessório (HP:0002558)                       |
| <input type="checkbox"/> Costela cervical (HP:0000891)                                     | <input type="checkbox"/> Mamilo invertido (HP:0003186)                       |
| <input type="checkbox"/> Deformidades coluna vertebral (HP:0000925)                        | <input type="checkbox"/> Mamilo pequeno, hipoplásico ou ausente (HP:0006709) |
| <input type="checkbox"/> Deformidades de esterno (peito escavado ou carinato) (HP:0000766) | <input type="checkbox"/> Mamilo de implantação baixa (HP:0002562)            |
| <input type="checkbox"/> Espinha bífida oculta (HP:0003298)                                | <input type="checkbox"/> Meningocele ou meningocele (HP:0002435)             |
| <input type="checkbox"/> Espinha bífida (HP:0002414)                                       | <input type="checkbox"/> Outras anomalias de costela (HP:0000772)            |
| <input type="checkbox"/> Fóvea (cova) em região sacral ou coccígea (HP:0000960)            | <input type="checkbox"/> Outras anomalias de vértebras (HP:0003468)          |
| <input type="checkbox"/> Fusão vertebral (exceto Klippel Feil) (HP:0002948)                | <input type="checkbox"/> Processo xifóide bífido (HP:0010309)                |
| <input type="checkbox"/> Hipertelorismo mamilar (HP:0006610)                               | <input type="checkbox"/> Tórax assimétrico (HP:0001555)                      |
| <input type="checkbox"/> Hipoplasia/agenesia de clavículas (HP:0006710)                    | <input type="checkbox"/> Tórax em colete, barril, armadura (HP:0001552)      |
| <input type="checkbox"/> Outros defeitos não listados – Descreva:                          |  |

**112. Parede abdominal:**

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Anomalia de umbigo, implantação umbilical baixa ou hérnia umbilical (HP:0001551) | <input type="checkbox"/> Hérnia inguinal em meninas (quando peso ao nascimento >= 2500 gramas) (HP:0000023) |
| <input type="checkbox"/> Ausência de músculos retos abdominais (HP:0005199)                               | <input type="checkbox"/> Hérnia inguinal em meninos (HP:0000023)  |
| <input type="checkbox"/> Diástase de retos abdominais (HP:0001540)  | <input type="checkbox"/> História de artéria umbilical única (HP:0001195)                                   |
| <input type="checkbox"/> Gastrosquise (HP:0001543)  | <input type="checkbox"/> Onfalocele (HP:0001539)  |
| <input type="checkbox"/> Outros defeitos não listados – Descreva:   |   |

**113. Membros (exceto mãos e pés):**

- |  |   |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Anel de constrição (HP:0009775)                             | <input type="checkbox"/> Deformidades em varo (HP:0002970)                  |
| <input type="checkbox"/> Anteversão do fêmur (HP:0002980)                            | <input type="checkbox"/> Deformidades em recurvato (HP:0002816)             |
| <input type="checkbox"/> Arqueamento de braço, antebraço, coxa ou perna (HP:0002980) | <input type="checkbox"/> Fóvea (cova) em ombros (HP:0010782)                |
| <input type="checkbox"/> Artrogripose (HP:0011729)                                   | <input type="checkbox"/> Hiperextensibilidade das articulações (HP:0001382) |
| <input type="checkbox"/> Assimetria entre membros (HP:0100556)                       | <input type="checkbox"/> Luxação congênita de quadril (HP:0001374)          |
| <input type="checkbox"/> Ausência completa ou parcial de membros (HP:0009815)        | <input type="checkbox"/> Subluxação ou clique de quadril (HP:0002827)       |
| <input type="checkbox"/> Deformidades em valgo (HP:0002857)                          | <input type="checkbox"/> Torção de tibia (HP:0100694)                       |
| <input type="checkbox"/> Outros defeitos não listados – Descreva:                    |   |

PROJETO CRÂNIO-FACE BRASIL  
FORMULÁRIO DE PRIMEIRA CONSULTA  
FENDA OROFACIAL



114. Mãos:

- |  |   |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Braquidactilia (mãos) (HP:0001156)  | <input type="checkbox"/> Encurtamento do 4º metacarpo (HP:0010042)                            |
| <input type="checkbox"/> Camptodactilia (mãos) (HP:0100490)  | <input type="checkbox"/> Oligodactilia (redução do número de dedos) (mãos) (HP:0001180)       |
| <input type="checkbox"/> Clinodactilia do 5º dedo (mão) (HP:0004220)                               | <input type="checkbox"/> Polegar alargado ou trifalângico (HP:0009602)                        |
| <input type="checkbox"/> Dedos afilados (mãos) (HP:0001238)  | <input type="checkbox"/> Polidactilia pós-axial articulada (mãos) (HP:0001162)                |
| <input type="checkbox"/> Dedos alongados (mãos) (HP:0100807)                                       | <input type="checkbox"/> Polidactilia pós-axial mínima em Afro-Americanos (mãos) (HP:0005676) |
| <input type="checkbox"/> Dedos encurtados (mãos) (HP:0009381)                                      | <input type="checkbox"/> Polidactilia pré-axial (mãos) (HP:0001177)                           |
| <input type="checkbox"/> Defeitos transversos terminais (exceto ectrodactilia) (mãos) (HP:0005927) | <input type="checkbox"/> Prega palmar única (HP:0000954)                                      |
| <input type="checkbox"/> Desvio ou sobreposição de dedos (mãos) (HP:0004097)                       | <input type="checkbox"/> Pregas palmares/interfalangeanas extras ou ausentes (HP:0006143)     |
| <input type="checkbox"/> Ectrodactilia (mãos) (HP:0001171)   | <input type="checkbox"/> Sindactilia cutânea com +/- sinostose (mãos) (HP:0010554)            |
| <input type="checkbox"/> Encurtamento do 4º dedo (mão) (HP:0009280)                                |   |
| <input type="checkbox"/> Encurtamento do 5º dedo (mão) (HP:0009237)                                |   |
| <input type="checkbox"/> Outros defeitos não listados – Descreva:                                  |   |

115. Pés:

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Aumento de espaço entre o hálux e segundo dedo do pé (HP:0001852)        | <input type="checkbox"/> Hálux curto, alargado, valgo ou varo (HP:0001844)  |
| <input type="checkbox"/> Braquidactilia (pés) (HP:0001156)  | <input type="checkbox"/> Metatarso varo ou aduto (HP:0001840)   |
| <input type="checkbox"/> Calcâneo proeminente (HP:0012428)  | <input type="checkbox"/> Oligodactilia (redução do número de dedos) (pés) (HP:0001849)  |
| <input type="checkbox"/> Camptodactilia (pés) (HP:0001836)  | <input type="checkbox"/> Pé em cadeira de balanço, cavo, valgo ou torto redutível (HP:0005656)                                  |
| <input type="checkbox"/> Clinodactilia (pés) (HP:0003795)   | <input type="checkbox"/> Pé torto não redutível (HP:0001883)  |
| <input type="checkbox"/> Dedos afilados (pés) (HP:0011308)  | <input type="checkbox"/> Polidactilia pós-axial articulada (pés) (HP:0100259)   |
| <input type="checkbox"/> Dedos alongados (pés) (HP:0010511)                                       | <input type="checkbox"/> Polidactilia pré-axial (pés) (HP:0001841)  |
| <input type="checkbox"/> Dedos encurtados (pés) (HP:0001831)                                      | <input type="checkbox"/> Sindactilia cutânea com +/- sinostose (exceto sindactilia cutânea de 2º e 3º dedos) (pés) (HP:0010621) |
| <input type="checkbox"/> Defeitos transversos terminais (exceto ectrodactilia) (pés) (HP:0006494) | <input type="checkbox"/> Sindactilia cutânea de 2º e 3º dedos (pés) (HP:0004691)  |
| <input type="checkbox"/> Desvio ou sobreposição dos dedos (pés) (HP:0100498)                      | <input type="checkbox"/> Sulco plantar profundo (HP:0001889)  |
| <input type="checkbox"/> Ectrodactilia (pés) (HP:0001839)   |   |
| <input type="checkbox"/> Encurtamento do 4º metatarso (HP:0004689)                                |   |
| <input type="checkbox"/> Espaçamento entre 4º e 5º dedos (pés) (HP:0008094)                       |   |
| <input type="checkbox"/> Excesso de pregas plantares (HP:0008113)                                 |   |
| <input type="checkbox"/> Outros defeitos não listados – Descreva:                                 |   |

**PROJETO CRÂNIO-FACE BRASIL**  
**FORMULÁRIO DE PRIMEIRA CONSULTA**  
**FENDA OROFACIAL**



**116. Sistema Cardiovascular:**

- |   |   |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Anel vascular (HP:0010775)</li> <li><input type="checkbox"/> Arco aórtico à direita (HP:0012020)</li> <li><input type="checkbox"/> Arco aórtico cervical (HP:0011588)</li> <li><input type="checkbox"/> Artérias colaterais aórtico-pulmonares mais calibrosas</li> <li><input type="checkbox"/> Coarctação de aorta (HP:0001680)</li> <li><input type="checkbox"/> Defeitos do septo atrioventricular (HP:0006695)</li> <li><input type="checkbox"/> Defeitos do septo interatrial (CIA) (HP:0001631)</li> <li><input type="checkbox"/> Defeitos do septo interventricular (CIV) (HP:0001629)</li> <li><input type="checkbox"/> Defeito de septo interventricular com atresia pulmonar</li> <li><input type="checkbox"/> Dextrocardia (HP:0001651)</li> <li><input type="checkbox"/> Drenagem anômala de veias pulmonares (HP:0005160)</li> <li><input type="checkbox"/> Dupla via de saída de ventrículo direito (HP:0001719)</li> <li><input type="checkbox"/> Estenose de valva aórtica (HP:0001650)</li> <li><input type="checkbox"/> Estenose de valva mitral (HP:0001718)</li> <li><input type="checkbox"/> Estenose de valva pulmonar (HP:0001642)</li> <li><input type="checkbox"/> Estenose periférica de artéria pulmonar (HP:0004869)</li> <li><input type="checkbox"/> Forame oval pérvio (quando peso ao nascimento <math>\geq</math> 2500g ou idade gestacional <math>\geq</math> 37 semanas) (HP:0001655)</li> <li><input type="checkbox"/> Hemangioma em face ou pescoço (HP:0001028)</li> <li><input type="checkbox"/> Hemangioma grande (diâmetro <math>\geq</math> 10 cm), múltiplo ou cavernoso (HP:0001028)</li> <li><input type="checkbox"/> Outros defeitos não listados – Descreva:</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Hipertrofia ventricular (HP:0001714)</li> <li><input type="checkbox"/> Insuficiência de valva aórtica (HP:0001659)</li> <li><input type="checkbox"/> Insuficiência de valva mitral (HP:0001653)</li> <li><input type="checkbox"/> Insuficiência de valva pulmonar (HP:0010444)</li> <li><input type="checkbox"/> Insuficiência de valva tricúspide (HP:0005180)</li> <li><input type="checkbox"/> Interrupção do arco aórtico (HP:0011611)</li> <li><input type="checkbox"/> Linfangioma (HP:0100764)</li> <li><input type="checkbox"/> Miocardiopatia (HP:0001638)</li> <li><input type="checkbox"/> Persistência do canal arterial (PCA) (quando peso ao nascimento <math>\geq</math> 2500g ou idade gestacional <math>\geq</math> 37 semanas) (HP:0001643)</li> <li><input type="checkbox"/> Regurgitação de valva aórtica discreta (HP:0001659)</li> <li><input type="checkbox"/> Regurgitação de valva mitral discreta (HP:0001653)</li> <li><input type="checkbox"/> Tetralogia de Fallot Clássica (HP:0001636)</li> <li><input type="checkbox"/> Tetralogia de Fallot com estenose pulmonar (HP:0011679)</li> <li><input type="checkbox"/> Tetralogia de Fallot com atresia pulmonar (HP:0012516)</li> <li><input type="checkbox"/> Tetralogia de Fallot não especificado</li> <li><input type="checkbox"/> Transposição de grandes vasos (HP:0001669)</li> <li><input type="checkbox"/> <i>Truncus arteriosus</i> (HP:0001660)</li> <li><input type="checkbox"/> Valva aorta bicúspide (HP:0001647)</li> <li><input type="checkbox"/> Valva aorta espessada</li> <li><input type="checkbox"/> Valva pulmonar espessada</li> </ul> |
|---|---|

**117. Sistema respiratório:**

- |   |  |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Agenesia de pulmão (HP:0005944)</li> <li><input type="checkbox"/> Defeitos diafragmáticos (exceto hérnia de hiato) (HP:0000775)</li> <li><input type="checkbox"/> Estridor laríngeo congênito (HP:0004886)</li> <li><input type="checkbox"/> Hérnia de hiato (HP:0002036)</li> <li><input type="checkbox"/> Outros defeitos não listados – Descreva:</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Hipoplasia pulmonar (exceto em prematuros) (HP:0002089)</li> <li><input type="checkbox"/> Laringomalácia (HP:0001601)</li> <li><input type="checkbox"/> Traqueomalácia (HP:0002779)</li> </ul> |
|---|--|

**PROJETO CRÂNIO-FACE BRASIL**  
**FORMULÁRIO DE PRIMEIRA CONSULTA**  
**FENDA OROFACIAL**

**118. Sistema Gastrointestinal:**

- |  |   |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Ânus imperfurado (HP:0002023)                     | <input type="checkbox"/> Estenose de piloro (HP:0002021)  |
| <input type="checkbox"/> Apêndices anais                                   | <input type="checkbox"/> Estenose/atresia anal/outras alterações de ânus (exceto ânus imperfurado) (HP:0004378) |
| <input type="checkbox"/> Ascite congênita (HP:0001791)                     | <input type="checkbox"/> Estenose/atresia intestinal (HP:0011100)   |
| <input type="checkbox"/> Atresia de esôfago (HP:0002032)                   | <input type="checkbox"/> Fissuras anais (HP:0012390)  |
| <input type="checkbox"/> Atresia de vias e/ou ductos biliares (HP:0005912) | <input type="checkbox"/> Fístula traqueoesofágica (HP:0002575)  |
| <input type="checkbox"/> Divertículo de Meckel (HP:0002245)                | <input type="checkbox"/> Megacolon ou Hirschsprung (HP:0002251)   |
| <input type="checkbox"/> Esplenomegalias e/ou hepatomegalia (HP:0001433)   |   |
| <input type="checkbox"/> Outros defeitos não listados – Descreva:          |   |

**119. Sistema Urinário:**

- |   |  |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Agenesia renal (HP:0000104)  | <input type="checkbox"/> Hiperplasia renal (HP:0000105)          |
| <input type="checkbox"/> Agenesia/atresia ou válvula de uretra/alteração uretral (HP:0000795) | <input type="checkbox"/> Refluxo vesíco-ureteral (HP:0000076)    |
| <input type="checkbox"/> Cisto renal único (HP:0012581)                                       | <input type="checkbox"/> Rim ectópico (HP:0000086)               |
| <input type="checkbox"/> Cistos renais (HP:0005562)   | <input type="checkbox"/> Rim em ferradura (HP:0000085)           |
| <input type="checkbox"/> Hidronefrose com dilatação de pelve $\geq$ 10 mm (HP:0000126)        | <input type="checkbox"/> Úraco patente ou com cisto (HP:0010478) |
| <input type="checkbox"/> Outros defeitos não listados – Descreva:                             |  |

**Genitais:****120. Inspeção visual:**

- Ambiguidade genital (0000062)

**121. Genitália feminina:**

- |  |  |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Aderência de pequenos lábios (HP:0000063) | <input type="checkbox"/> Clitoromegalia (mensurado > 6mm) (HP:0000057) |
| <input type="checkbox"/> Anomalia de fusão uterina (HP:0000130)    | <input type="checkbox"/> Fusão vulvar (HP:0000148)                     |
| <input type="checkbox"/> Anomalia de Rokitansky                    | <input type="checkbox"/> Hipoplasia de grandes lábios (HP:0000059)     |
| <input type="checkbox"/> Apêndices vaginais ou himenais            | <input type="checkbox"/> Hipoplasia de pequenos lábios (HP:0000064)    |
| <input type="checkbox"/> Cisto de vagina, vulva ou canal de Nuck   | <input type="checkbox"/> Presença de rafe mediana no clitóris          |
| <input type="checkbox"/> Outros defeitos não listados – Descreva:  |  |

**122. Genitália masculina:**

- |  |  |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Anorquia/microrquidia (mensurada) (HP:0010468)                        | <input type="checkbox"/> Escroto em cachecol/transposição penoescrotal (HP:0100600)        |
| <input type="checkbox"/> Ausência de prepúcio ou prepúcio excessivo ou redundante (HP:0100587) | <input type="checkbox"/> Fimose (HP:0001741)   |
| <input type="checkbox"/> Ausência de rafe mediana no pênis                                     | <input type="checkbox"/> Hidrocele (HP:0000034)  |
| <input type="checkbox"/> Cordee (HP:0000041)   | <input type="checkbox"/> Hipoplasia de testículo (HP:0008734)                              |
| <input type="checkbox"/> Criptorquidia (quando peso ao nascimento $\geq$ 2500g) (HP:0000028)   | <input type="checkbox"/> Hipoplasia escrotal (HP:0000046)                                  |
| <input type="checkbox"/> Criptorquidia não especificada (HP:0000028)                           | <input type="checkbox"/> Hipospadia (exceto quando meato estiver na glândula) (HP:0000047) |
| <input type="checkbox"/> Criptorquidia persistente após 2 anos de idade (HP:0000028)           | <input type="checkbox"/> Hipospadia de glândula (HP:0000807)                               |
| <input type="checkbox"/> Outros defeitos não listados – Descreva:                              | <input type="checkbox"/> Micropênis (mensurado) (HP:0000054)                               |
|  | <input type="checkbox"/> Pênis pequeno (exceto micropênis mensurado) (HP:0008736)          |

**PROJETO CRÂNIO-FACE BRASIL**  
**FORMULÁRIO DE PRIMEIRA CONSULTA**  
**FENDA OROFACIAL**



**123. Pele e anexos:**

- |   |  |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Apêndices ou cistos cutâneos (HP:0010609)                    | <input type="checkbox"/> Manchas mongólicas (HP:0011369)   |
| <input type="checkbox"/> <i>Cutis marmorata</i> (HP:0000965)                          | <input type="checkbox"/> <i>Nevus</i> pigmentados (HP:0000995)   |
| <input type="checkbox"/> Dermatoglifos incomuns (HP:0007560)                          | <input type="checkbox"/> Pele hiperextensível (HP:0000974)   |
| <input type="checkbox"/> Hipoplasia ungueal (HP:0008386)                              | <input type="checkbox"/> Unha ausente (HP:0001798)   |
| <input type="checkbox"/> Ictiose (HP:0008064)   | <input type="checkbox"/> Unha com duplicação (exceto polegar) (HP:0010793)   |
| <input type="checkbox"/> Lanugo excessivo ou persistente ou hipertricose (HP:0011362) | <input type="checkbox"/> Unha do polegar com duplicação (HP:0010793)   |
| <input type="checkbox"/> Manchas vinho-do-porto/ <i>Nevus flammeus</i> (HP:0001052)   | <input type="checkbox"/> Unhas largas, hipoplásicas, hipertróficas, espessadas, hiperconvexas ou com sulco longitudinal (HP:0001597) |
| <input type="checkbox"/> Manchas café-com-leite (HP:0000957)                          |  |
| <input type="checkbox"/> Manchas despigmentadas ou hiperpigmentadas (HP:0007441)      |  |
| <input type="checkbox"/> Outros defeitos não listados – Descreva:                     |  |

**124. Outros defeitos inespecíficos não listados:**

- Sim  Não  
 Descreva:

**N Exames Complementares**

**Exames Complementares e Fotografias do Paciente**

**125. Fotografias:**

- Sim  Não

**126. Preencha o quadro com os exames complementares do paciente:**

Exame Complementar	Obs do Exame Complementar	Data da solicitação exame	Resultado do Exame Complementar	Data do Resultado

**PROJETO CRÂNIO-FACE BRASIL**  
**FORMULÁRIO DE PRIMEIRA CONSULTA**  
**FENDA OROFACIAL**



**Hipótese Diagnóstica**

127. Preencha o quadro com as hipóteses diagnósticas do paciente:

CID da Fenda Orofacial	Data da HD	Hipótese Diagnóstica	Status do Diagnóstico (Suspeito, Em investigação, Concluído)

128. O paciente apresenta fenda atípica:

Sim  Não

129. O paciente apresenta holoprosencefalia:

Sim  Microforma  Não

130. Há hipótese diagnóstica de Del22q para este paciente:

Sim  Não

131. É possível coletar amostra do trio para extração do DNA:

Sim  Não

132. Qual o médico responsável em seu serviço por comunicar o resultado da investigação laboratorial para o paciente: \_\_\_\_\_

133. Coleta de material para biorrepositório:

Data da coleta do material	Tipo de material enviado	Destino do material	Indivíduos coletados

**TCLE Fenda**

134. O TCLE do paciente já foi devidamente preenchido e assinado?

Sim  Não