



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

ELAINE LUSTOSA MENDES

**A BASE BRASILEIRA DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS NA
ATENÇÃO À SAÚDE: caracterização genético-clínica e proposta de
manejo de indivíduos com fendas orais típicas**

CAMPINAS

2016

ELAINE LUSTOSA MENDES

**A BASE BRASILEIRA DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS NA
ATENÇÃO À SAÚDE: caracterização genético-clínica e proposta de
manejo de indivíduos com fendas orais típicas**

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do Título de Mestra em Ciências Médicas, área de concentração em Genética Médica

ORIENTADORA: Profa. Dra. Vera Lúcia Gil da Silva Lopes

COORIENTADORA: Profa. Dra. Isabella Lopes Monlleó

Este exemplar corresponde à versão final da tese defendida pela aluna **ELAINE LUSTOSA MENDES** e orientada pela **Profa. Dra. Vera Lúcia Gil da Silva Lopes**

CAMPINAS

2016

Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s): FAPESP, 2012/517996; CNPq

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

L976b Lustosa Mendes, Elaine, 1986-
A Base Brasileira de Anomalias Craniofaciais na atenção à saúde :
caracterização genético-clínica e proposta de manejo de indivíduos com fendas
orais típicas / Elaine Lustosa Mendes. – Campinas, SP : [s.n.], 2016.

Orientador: Vera Lúcia Gil da Silva Lopes.

Coorientador: Isabella Lopes Monlleó.

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade
de Ciências Médicas.

1. Fendas orofaciais. 2. Base de dados. 3. Diagnóstico. 4. Anormalidades
congenitas. 5. Guia de prática clínica. I. Lopes, Vera Lúcia Gil da Silva, 1967-.
II. Monlleó, Isabella Lopes. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade
de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Brazilian Database on Craniofacial Anomalies in health care :
genetic-clinical characterization and proposal for management of individuals with typical oral
cleft

Palavras-chave em inglês:

Orofacial clefts

Database

Diagnosis

Congenital abnormalities

Clinical practice guide

Área de concentração: Genética Médica

Titulação: Mestra em Ciências Médicas

Banca examinadora:

Vera Lúcia Gil da Silva Lopes [Orientador]

Andréa Trevas Maciel

Victor Evangelista de Faria Ferraz

Data de defesa: 29-07-2016

Programa de Pós-Graduação: Ciências Médicas

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO
ELAINE LUSTOSA MENDES

ORIENTADORA: PROF^a. DR^a. VERA LÚCIA GIL DA SILVA LOPES

COORIENTADOR: PROF^a. DR^a. ISABELLA LOPES MONLLEÓ

MEMBROS:

1. PROF^a. DR^a. VERA LÚCIA GIL DA SILVA LOPES

2. PROF^a. DR^a. ANDRÉA TREVAS MACIEL GUERRA

3. PROF. DR. VICTOR EVANGELISTA DE FARIA FERRAZ

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca examinadora encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

Data: 29/07/2016

À minha família,
com todo meu amor e gratidão.
Eu “ARA” vocês!!!
Muito obrigada por tudo!

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me guiar, iluminar e proteger em todos os momentos da minha vida.

À minha família, em especial meus pais, Acácio e Rosane, meus irmãos, Cassiane, Acácio e Camila, meus avós, Sebastião e Ithaura, Zico e Zely e meu noivo, Marco, por apoiarem meus sonhos e por todo o incentivo e paciência durante esses anos.

A todos os meus amigos que mesmo à distância sempre me apoiaram.

À minha orientadora, Prof^a. Dra. Vera Lúcia Gil da Silva Lopes, por ter me acolhido, por toda confiança, dedicação, orientação e amizade.

À minha coorientadora, Prof^a. Dra. Isabela Lopes Monlleó pela dedicação, orientação e amizade.

À Roberta Mazzariol Volpe Aquino madrinha deste trabalho por toda dedicação, carinho e amizade.

À Rosana Lugli por toda colaboração prestada na realização deste trabalho, mas principalmente pela amizade, cuidado e carinho maternos dedicados a mim.

Às queridas Joana Prota e Carolina Moreno amigas-irmãs que me acolheram carinhosamente desde o início desta jornada.

Às minhas queridas amigas Pamela Henrique Pontes, Dora Lacarrubba, Diana Mejía e Mirreile Gomes pela amizade sincera e todas as gargalhadas compartilhadas.

Aos professores, funcionários e estagiários do Departamento de Genética Médica por todos os momentos bons compartilhados, toda a atenção e paciência. Em especial à Dra. Antonia Paula Marques de Faria, Dra. Denise Pontes Cavalcanti, Dra. Andréa Trevas Maciel Guerra, Dr. Ruy Pires e Dr. Carlos Steiner pela importante contribuição na minha formação como médica geneticista.

Às bancas examinadoras de qualificação e defesa de dissertação pela contribuição na elaboração desta tese.

Aos pacientes e seus familiares pela participação neste estudo.

Aos responsáveis pelos centros colaboradores do PCFB pela participação neste estudo.

Às agências de fomento à pesquisa CAPES, CNPq, FAPESP e FAEPEX pela contribuição na execução do projeto.

A todos que de alguma forma contribuíram e torceram pela realização desse trabalho.

Muito Obrigada!

*“Foi um grande conselho o que ouvi certa vez, dado a um jovem:
Faça sempre o que tiver medo de fazer.”*

Ralph Waldo Emerson

RESUMO

As fendas orais típicas (FOT) têm prevalência global de 1:700 nascidos vivos. A forma mais comum tem apresentação clínica isolada e etiologia multifatorial (fendas orais típicas não sindrômicas-FOTNS). Existe, ainda, uma proporção significativa de casos onde mecanismos etiológicos diversos tornam o fenótipo mais complexo, sendo associado a outros defeitos congênitos (fendas orais típicas sindrômicas-FOTS). Nestas o fenótipo pode ser sutil e evolutivo, dificultando a suspeição diagnóstica no recém-nascido. Não existem diretrizes que orientem a investigação diagnóstica precoce. O Projeto Crânio-Face Brasil (PCFB) é uma iniciativa multicêntrica sediada na FCM/Unicamp. Entre suas atividades, desenvolveu a Base Brasileira de Anomalias Craniofaciais (Cranflow®/BBAC), que permite registro padronizado e seguimento evolutivo de anomalias craniofaciais. Nesta, há um módulo específico para fendas orofaciais, o Cranflow®/BBAC-Fendas Orofaciais (CranFlow®-BBAC/FO). **Objetivo:** Elaborar fluxograma de apoio à investigação clínica para detecção de FOTS, a partir da caracterização genético-clínica de indivíduos com FOT na CranFlow®-BBAC/FO, revisão de bases de apoio diagnóstico *on line* e identificação de sinais dismórficos de alerta para diagnóstico de FOTS. **Métodos:** Estudo transversal e descritivo, realizado a partir de dados primários de 1129 indivíduos com fenda oral registrados no CranFlow®-BBAC/FO. Adicionalmente, foram identificados os principais sinais clínicos associados às FOTS em duas bases de dados costumeiramente utilizadas para apoio diagnóstico: OMIM (*Online Mendelian Inheritance in Man*) e HPO (*Human Phenotype Ontology*). **Resultados:** Dos 1129 casos, 901 preencheram critérios de inclusão no estudo. A distribuição entre FOTNS (72,81%) e FOTS (27,19%) foi semelhante à da literatura e, portanto, a amostra pode ser considerada representativa para análise dismorfológica. Dos fatores de risco estudados, observou-se que na região Nordeste (NE) a frequência de mães sem instrução ($p=0,008184$), o consumo de álcool durante a gestação ($p=0,009952133$) e a consanguinidade parental ($p=0,004570$) foram significativamente maiores quando comparadas às regiões Sul (S) e Sudeste (SE). A combinação das informações da CranFlow®-BBAC/FO e HPO/OMIM permitiu considerar quais os sinais de alerta associados à FOTS. Estes, em sua maioria, têm seu diagnóstico realizado com

exame físico detalhado e são microcefalia, hipertelorismo ocular e micrognatia; os sinais de alerta que necessitam de propedêutica armada são, principalmente, alterações no sistema cardiovascular (defeitos de septo), e no SNC (hipoplasia/aplasia do corpo caloso). A análise desses dados permitiu a elaboração de um fluxograma de investigação diagnóstica de FOT visando à identificação precoce de formas sindrômicas. **Conclusão:** Este estudo traz de maneira inédita e importância universal a caracterização de sinais dismórficos que poderiam favorecer o diagnóstico precoce de FOTS. Ainda, a partir de avaliação padronizada em diferentes regiões do país, favorece a adoção de estratégias regionalizadas de educação em saúde para minimizar fatores de risco.

Palavras-chave: fendas orofaciais; base de dados; diagnóstico; anomalias congênitas; guia de prática clínica.

ABSTRACT

Typical oral clefts (TOC) are one of the most common human malformations with overall prevalence of 1:700 live births. Usually they have isolated clinical presentation and multifactorial etiology. However, in a considerable proportion of cases, there is an association with other congenital defects with various etiological mechanisms (syndromic typical oral clefts-STOC). These phenotypes can be subtle and evolving, making it difficult to elaborate a presumptive diagnosis in the newborn. There is no guidelines leading to early diagnostic investigation. The Brazil's CranioFacial Project (BCFP) is a multicenter initiative developed at FCM/Unicamp. One of its initiative is the Brazilian Database on Craniofacial Anomalies (Cranflow®/BDAC), which allows standardized registration and follow-up of craniofacial anomalies. BDCA has a specific module for orofacial clefts, the Cranflow®/BDAC-Orofacial Clefts (CranFlow®-BDAC/OC). **Objective:** To build a flowchart supporting clinical investigation to detect STOC based on genetic-clinical characterization of individuals with TOC in CranFlow®-BBAC / OC and review of diagnostic support online databases and identification of warning dysmorphic signs for diagnostic STOC, as well. **Methods:** Cross-sectional and descriptive study from primary data of 1129 individuals with oral cleft recorded in CranFlow®-BBAC/OC. Additionally, the main clinical signs associated with STOC were identified in two databases routinely used for diagnostic support: OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) and HPO (Human Phenotype Ontology). **Results:** Of the 1129 cases, 901 met inclusion criteria and were included in the study. The distribution between NSTOC (72.81%) and STOC (27.19%) was similar to the literature and therefore the sample were considered representative for analysis. Among the risk factors studied, it was observed that in the Northeast (NE), the frequency of mothers with no education ($p=0.008184$), the consumption of alcohol during pregnancy ($p=0.009952133$) and parental consanguinity ($p=0.004570$) were significantly higher. The combination of information and signs associated with TSOC in CranFlow®-BBAC/OC and HPO/OMIM allowed considering as warning signs for STOC with minor differences according to the topography of the TOC. Most of them are observed during a detailed physical examination are them microcephaly, ocular hypertelorism and micrognathia; complementary investigation are needed for cardiovascular system (septal defect)

and CNS (hypoplasia/aplasia of the corpus callosum). The analysis of these data allowed the elaboration of a flowchart of TOC diagnostic investigation aimed early identification of syndromic forms. **Conclusion:** The characterization of dysmorphic signs that could favor the early diagnosis of STOC during clinical evaluation. In addition, this study, from standardized assessment in different regions of the country, promotes the adoption of health education regionalized strategies to minimize risk factors.

Keywords: Orofacial clefts; database; diagnosis; congenital anomalies; clinical practice guide.

LISTA DE ABREVIATURAS

<i>ADH1C</i>	<i>Alcohol Dehydrogenase 1C</i>
ADNPM/DI	Atraso de desenvolvimento neuropsicomotor/ déficit intelectual
<i>AHR</i>	<i>Aryl Hydrocarbon Receptor</i>
AIG	Adequado para idade gestacional
<i>AXIN2</i>	<i>Axis Inhibitor 2</i>
BDCF	Base Brasileira de Dados Clínicos e Familiares de Fendas Orofaciais
<i>BMP4</i>	<i>Bone Morphogenetic Protein 4</i>
CAAE	Certificado de Apresentação para Avaliação Ética
CADEFI	Centro de Atenção aos Defeitos da Face
CAIF	Centro de Atendimento Integral ao Fissurado Labio Palatal
CAISM	Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher
CETAC	Centro de Tratamento de Anomalias Craniofaciais
CFM	Conselho Federal de Medicina
<i>CHRNA4</i>	<i>Cholinergic Receptor, Neuronal Nicotinic, Alpha Polypeptide 4</i>
CIA	Defeitos do septo interatrial
CID10	Código Internacional de Doenças
CIV	Defeitos do septo interventricular
CNV	<i>Copy Number Variations</i> (Variações no número de cópias do DNA)
CranFlow®-	Módulo específico para fendas orofaciais da versão eletrônica

BBAC/FO	da Base Brasileira de Dados Clínicos e Familiares de Fendas Orofaciais
CRISPLD2	<i>Cysteine-Rich Secretory Protein, LCCL Domain-Containing, 2</i>
CYP1A1	<i>Cytochrome P450, Subfamily I, Polypeptide 1</i>
CYP1B1	<i>Cytochrome P450, Subfamily I, Polypeptide 1</i>
CYP2E1	<i>Cytochrome P450, Subfamily IIE</i>
DCM	Defeitos congênitos múltiplos
DDC	<i>Dopa Decarboxylase</i>
DECIPHER	Database of genomic variation and Phenotype in Humans using Ensembl Resources
DGCR6	<i>DiGeorge Syndrome Critical Region Gene 6</i>
DVL2	<i>Dishevelled 2</i>
ECARUCA	European Cytogeneticists Association Register of Unbalanced Chromosome Aberrations
EPHX1	<i>Epoxide Hydrolase 1</i>
Famerp	Hospital de Base
FGF2	<i>Fibroblast Growth Factor 2</i>
FGF8	<i>Fibroblast Growth factor 8</i>
FGFR1	<i>Fibroblast Growth Factor Receptor 1</i>
FGFR2	<i>Fibroblast Growth Factor Receptor 2;</i>
FL	Fendas de lábio
FL_±P	Fenda de lábio com ou sem palato
FLP	Fenda de lábio e palato

FOA	Fendas atípicas
FOF	Fendas orofaciais
FOFNS	Fenda orofacial não-sindrômica
FOFS	Fenda orofacial sindrômica
FOT	Fendas Orofaciais Típicas
FOTNS	Fenda oral típica não-sindrômica
FOTS	Fenda oral típica sindrômica
<i>FOXE1</i>	<i>Forkhead Box E1</i>
FP	Fendas de palato
<i>FRZB</i>	<i>Frizzled-Related Protein</i>
<i>GABBR2</i>	<i>Gamma-Aminobutyric Acid B Receptor 2</i>
<i>GABRB3</i>	<i>Gamma-Aminobutyric Acid Receptor, Beta-3</i>
GIG	Grande para idade gestacional
<i>GLI2</i>	<i>Gli-Kruppel Family Member 2</i>
<i>GSTM1</i>	<i>Glutathione S-Transferase, MU-1</i>
<i>GSTT1</i>	<i>Glutathione S-Transferase, Theta-1</i>
GWAS	Estudos de associação
HC-Unicamp	Hospital de Clínicas da Unicamp
HIAS	Hospital Infantil Albert Sabin
<i>HIF1A</i>	<i>Hypoxia-Inducible Factor 1, Alpha Subunit;</i>
HP	<i>Human Phenotype</i>
HPO	<i>Human Phenotype Ontology</i>

HUOL-UFRN	Hospital Onofre Lopes
HUPAA-UFAL	Hospital Universitário Prof. Alberto Antunes
<i>IRF6</i>	<i>Interferon Regulatory Factor 6</i>
<i>JAG2</i>	<i>JAGGED 2</i>
<i>KIF7</i>	<i>Kinesin Family Member 7</i>
<i>LETM1</i>	<i>Leucine Zipper/EF-Hand-Containing Transmembrane</i>
<i>LHX8</i>	<i>Lim Homeobox Gene 8</i>
<i>MAFB</i>	<i>V-Maf Musculoaponeurotic Fibrosarcoma Oncogene Family, Protein B</i>
<i>MAPK3</i>	<i>Mitogen-Activated Protein Kinase 3</i>
<i>MEIS2</i>	<i>Meis homeobox 2</i>
<i>MSX1</i>	<i>Muscle Segment Homeobox Drosophila Homolog OF 1</i>
<i>MSX2</i>	<i>Muscle Segment Homeobox Drosophila Homolog OF 2</i>
<i>MTHFR</i>	<i>Methylenetetrahydrofolate reductase</i>
<i>NAT1</i>	<i>N-Acetyltransferase 1</i>
<i>NAT2</i>	<i>N-Acetyltransferase 2</i>
<i>NOG</i>	<i>Noggin</i>
<i>NOS3</i>	<i>Nitric Oxide Synthase 3</i>
<i>NQO1</i>	<i>Nad(P)H Dehydrogenase, Quinone 1</i>
OMIM	<i>Online Mendelian Inheritance in Man</i>
WHO	Organização Mundial de Saúde
<i>PAX7</i>	<i>Paired Box Gene 7</i>

PAX9	<i>Paired Box Gene 9</i>
PCA	Persistência do canal arterial
PCFB	Projeto Crânio-Face Brasil
PDGFC	<i>Platelet-Derived Growth Factor C</i>
PIG	Pequeno para idade gestacional
PVRL1	<i>Poliovirus Receptor-Like 1</i>
Rac1	Ras-Related C3 Botulinum Toxin Substrate 1
RARA	<i>Retinoic Acid Receptor, Alpha</i>
RFC1	<i>Replication Factor C, Subunit 1</i>
SATB2	<i>Special AT-Rich Sequence-Binding Protein 2</i>
SHH	<i>Sonic Hedgehog</i>
SKI	<i>V-ski Avian Sarcoma Viral Oncogene Homolog</i>
SNC	Sistema nervosa central
SNP	<i>Single Nucleotide Polymorphisms</i> (polimorfismos de nucleotídeo único)
SPP	Síndrome do pterígio poplíteo
SPRY1	Sprouty RTK signaling antagonist 1
SPRY2	Sprouty RTK signaling antagonist 2
SULT1A1	Sulfotransferase family 1A member 1
SUMO1	<i>Small Ubiquitin-Like Modifier 1</i>
SVW	Síndrome de Van der Woude
TBX10	T-Box 10
TBX22	T-box 22

TCBE3	<i>Transcription Elongation Factor B, Polypeptide 3</i>
TFAP2A	<i>Transcription Factor AP2-Alpha</i>
TGFA	<i>Transforming Growth Factor-Alpha</i>
TGFB3	<i>Transforming Growth Factor, Beta-3</i>
THBS1	<i>Thrombospondin I</i>
TSHZ1	<i>Teashirt Zinc Finger Homeobox 1</i>
TTC28	<i>Tetratricopeptide Repeat Domain-Containing Protein 28</i>
UFRGS	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
UGT1A7	<i>Udp-Glycosyltransferase 1 Family, Polypeptide A7</i>
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
VAX1	<i>Ventral Anterior Homeobox 1</i>
WHSC1	<i>WHS Candidate 1 Gene</i>
WHSC2	<i>WHS Candidate 2 Gene</i>
WNT11	<i>Wingless-Type MMTV Integration Site Family-Member 11</i>

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1 Representação dos tipos de FOT quanto sua topografia e apresentação clínica.....	39
Figura 2 Fases do desenvolvimento embrionário facial.....	46
Figura 3 Representação esquemática da disposição dos grupos HPO com as subclasses e números HP utilizados para elaboração da lista de síndromes associadas à FOTS.....	55
Figura 4 Exemplo de apresentação da relação de condições listadas do OMIM segundo pesquisa por sinal na HPO.....	56
Figura 5 Exemplo de lista de sinais catalogados na HPO relacionados à condição OMIM selecionada e seus respectivos HP.....	57
Figura 6 Fluxograma de apoio à investigação de indivíduos com FP.....	127
Figura 7 Fluxograma de apoio à investigação de indivíduos com FLP.....	128
Figura 8 Fluxograma de apoio à investigação de indivíduos com FL.....	129

LISTA DE TABELAS

	Pág.
Tabela 1 Distribuição de casos entre os Centros Participantes.....	61
Tabela 2 Distribuição dos fatores de risco por região geográfica.....	62
Tabela 3 Distribuição comparativa de características clínicas e familiares nos grupos FOTNS e FOTS.....	63
Tabela 4 Distribuição por sexo e total de defeitos <i>minor</i> em FOTNS registradas na CranFlow®-BBAC/FO.....	65
Tabela 5 Distribuição dos dez principais sinais <i>minor</i> em indivíduos com FP não síndrômica registrados na CranFlow®-BBAC/FO.....	66
Tabela 6 Distribuição dos principais sinais <i>minor</i> agrupados por sistemas, órgãos ou regiões anatômicas afetados em indivíduos com FP não síndrômica registrados na CranFlow®-BBAC/FO.....	67
Tabela 7 Distribuição dos dez principais sinais <i>minor</i> em indivíduos com FLP não síndrômica registrados na CranFlow®-BBAC/FO.....	67
Tabela 8 Distribuição dos principais sinais <i>minor</i> agrupados por sistemas, órgãos ou regiões anatômicas afetados em indivíduos com FLP não síndrômica registrados na CranFlow®-BBAC/FO.....	68
Tabela 9 Distribuição dos dez principais sinais <i>minor</i> em indivíduos com FL não síndrômica registrados na CranFlow®-BBAC/FO.....	68

Tabela 10	Distribuição dos principais sinais <i>minor</i> agrupados por sistemas, órgãos ou regiões anatômicas afetados em indivíduos com FL não síndrômica registrados na CranFlow®-BBAC/FO.....	69
Tabela 11	Sistemas, órgãos ou regiões anatômicas afetados, em ordem decrescente de frequência de acordo com a topografia da FOTNS registradas na CranFlow®-BBAC/FO.....	70
Tabela 12	Distribuição dos dez principais sinais <i>minor</i> em indivíduos com FP síndrômica registrados na CranFlow®-BBAC/FO.....	73
Tabela 13	Distribuição dos principais sinais <i>minor</i> agrupados por sistemas, órgãos ou regiões anatômicas afetados em indivíduos com FP síndrômica registrados na CranFlow®-BBAC/FO.....	74
Tabela 14	Distribuição dos dez principais sinais <i>minor</i> em indivíduos com FLP síndrômica registrados na CranFlow®-BBAC/FO....	74
Tabela 15	Distribuição dos principais sinais <i>minor</i> agrupados por sistemas, órgãos ou regiões anatômicas afetados em indivíduos com FLP síndrômica registrados na CranFlow®-BBAC/FO.....	75
Tabela 16	Distribuição dos dez principais sinais <i>minor</i> em indivíduos com FL síndrômica registrados na CranFlow®-BBAC/FO.....	76
Tabela 17	Distribuição dos dez principais sinais <i>minor</i> agrupados por sistemas, órgãos ou regiões anatômicas afetados em indivíduos com FL síndrômica registrados na CranFlow®-BBAC/FO.....	77
Tabela 18	Sistemas, órgãos ou regiões anatômicas afetados, em ordem decrescente de frequência de sinais <i>minor</i> , de acordo com a topografia das FOTS registradas na CranFlow®-BBAC/FO.....	78

Tabela 19	Distribuição dos dez principais sinais <i>major</i> em indivíduos com FP síndrômica registrados na CranFlow®-BBAC/FO.....	79
Tabela 20	Distribuição dos sinais <i>major</i> em FOTS agrupado por sistemas, órgãos ou regiões anatômicas afetados por ordem decrescente de frequência na amostra de pacientes com FP.....	80
Tabela 21	Distribuição dos dez principais sinais <i>major</i> em indivíduos com FLP síndrômica registrados na CranFlow®-BBAC/FO...	81
Tabela 22	Distribuição dos sinais <i>major</i> em FOTS agrupados por sistemas, órgãos ou regiões anatômicas afetados por ordem decrescente de frequência na amostra de pacientes com FLP síndrômica.....	81
Tabela 23	Distribuição dos dez principais sinais <i>major</i> em indivíduos com FL síndrômica registrados na CranFlow®-BBAC/FO.....	82
Tabela 24	Distribuição dos sinais <i>major</i> em FOTS agrupados por sistemas, órgãos ou regiões anatômicas afetados por ordem decrescente de frequência na amostra de pacientes com FL síndrômica.....	82
Tabela 25	Sistemas, órgãos ou regiões anatômicas afetados, em ordem decrescente de frequência de sinais <i>major</i> , em indivíduos com FOTS, de acordo com os tipos de fenda.....	83
Tabela 26	Distribuição dos padrões de herança das síndromes associadas pela topografia da fenda identificadas na HPO/OMIM.....	86
Tabela 27	Distribuição dos dez principais sinais <i>minor</i> em FP síndrômica identificadas na HPO/OMIM.....	86

Tabela 28	Distribuição dos principais sinais <i>minor</i> por: manifestações clínicas, sistemas, órgãos ou regiões anatômicas afetados em FP sindrômica identificados na HPO/OMIM.....	87
Tabela 29	Distribuição dos dez principais sinais <i>minor</i> em FLP sindrômica identificados na HPO/OMIM.....	88
Tabela 30	Distribuição dos principais sinais <i>minor</i> por: manifestações clínicas, sistemas, órgãos ou regiões anatômicas em FLP sindrômica identificados na HPO/OMIM.....	89
Tabela 31	Distribuição dos dez principais sinais <i>minor</i> em FL sindrômica identificados na HPO/OMIM.....	90
Tabela 32	Distribuição dos principais sinais <i>minor</i> por: manifestações clínicas, sistemas, órgãos ou regiões anatômicas em FL sindrômica identificados na HPO/OMIM.....	91
Tabela 33	Manifestações clínicas, sistemas, órgãos ou regiões anatômicas afetados, em ordem decrescente de frequência dos sinais <i>minor</i> de acordo com os tipos de fenda.....	92
Tabela 34	Distribuição dos dez principais sinais <i>major</i> associados a pacientes com FP.....	93
Tabela 35	Distribuição dos principais sinais <i>major</i> por: manifestações clínicas, sistemas, órgãos ou regiões anatômicas afetados em indivíduos com FP sindrômica identificados na HPO/OMIM.....	94
Tabela 36	Distribuição dos dez principais sinais <i>major</i> em indivíduos com FLP sindrômica identificados na HPO/OMIM.....	95
Tabela 37	Distribuição dos principais sinais <i>major</i> por: manifestações clínicas, sistemas, órgãos ou regiões anatômicas afetados em indivíduos com FLP sindrômica identificados na HPO/OMIM.....	96

Tabela 38	Distribuição dos dez principais sinais <i>major</i> em indivíduos com FL sindrômica identificados na HPO/OMIM.....	97
Tabela 39	Distribuição dos principais sinais <i>major</i> por: manifestações clínicas, sistemas, órgãos ou regiões anatômicas em indivíduos com FL sindrômica identificados na HPO/OMIM...	98
Tabela 40	Manifestações clínicas, sistemas, órgãos ou regiões anatômicas afetados, em ordem decrescente de frequência dos sinais <i>major</i> de acordo com os tipos de fenda.....	99
Tabela 41	Distribuição dos principais defeitos em FP sindrômica por manifestações clínicas, sistemas, órgãos ou regiões anatômicas afetados em ordem decrescente de frequência dos defeitos cujos diagnósticos são realizados em exame físico na CranFlow®/BBAC/FO e HPO/OMIM.....	106
Tabela 42	Distribuição dos principais defeitos em FLP sindrômica por manifestações clínicas, sistemas, órgãos ou regiões anatômicas afetados em ordem decrescente de frequência dos defeitos cujos diagnósticos são realizados em exame físico na CranFlow®/BBAC/FO e HPO/OMIM.....	110
Tabela 43	Distribuição dos principais defeitos em FL sindrômica por manifestações clínicas, sistemas, órgãos ou regiões anatômicas afetados em ordem decrescente de frequência dos defeitos cujos diagnósticos são realizados em exame físico na CranFlow®/BBAC/FO e HPO/OMIM.....	113
Tabela 44	Distribuição dos principais defeitos em FP sindrômica por manifestações clínicas, sistemas, órgãos ou regiões anatômicas afetados em ordem decrescente de frequência dos defeitos cujos diagnósticos são realizados com auxílio de propedêutica armada na CranFlow®/BBAC/FO e HPO/OMIM.....	116

Tabela 45	Distribuição dos principais defeitos em FLP sindrômica por manifestações clínicas, sistemas, órgãos ou regiões anatômicas afetados em ordem decrescente de frequência dos defeitos cujos diagnósticos são realizados com auxílio de propedêutica armada na CranFlow®/BBAC/FO e HPO/OMIM.....	120
Tabela 46	Distribuição dos principais defeitos em FL sindrômica por manifestações clínicas, sistemas, órgãos ou regiões anatômicas afetados em ordem decrescente de frequência dos defeitos cujos diagnósticos são realizados com auxílio de propedêutica armada na CranFlow®/BBAC/FO e HPO/OMIM.....	123

LISTA DE QUADRO

	Pág.
Quadro 1 Fases do desenvolvimento da região craniofacial e de outras estruturas concomitantes.....	47

LISTA DE GRÁFICOS

	Pág.
Gráfico 1 Classificação defeitos associados à FP não síndrômica registrados na CranFlow®-BBAC/FO de acordo com necessidade ou não de propedêutica armada para o diagnóstico.....	71
Gráfico 2 Classificação dos defeitos associados à FLP não síndrômica registrados na CranFlow®-BBAC/FO de acordo com necessidade ou não de propedêutica armada para o diagnóstico.....	72
Gráfico 3 Classificação dos defeitos associados à FL não síndrômica registrados na CranFlow®-BBAC/FO de acordo com necessidade ou não de propedêutica armada para o diagnóstico.....	72
Gráfico 4 Classificação dos defeitos associados à FP síndrômica registrados na CranFlow®-BBAC/FO de acordo com necessidade ou não de propedêutica armada para o diagnóstico.....	84
Gráfico 5 Classificação dos defeitos associados à em FLP síndrômica registrados na CranFlow®-BBAC/FO de acordo com necessidade ou não de propedêutica armada para o diagnóstico.....	84
Gráfico 6 Classificação dos defeitos em FL síndrômica registrados na CranFlow®-BBAC/FO de acordo com necessidade ou não de propedêutica armada para o diagnóstico.....	85

Gráfico 7	Classificação de defeitos congênitos em FP sindrômica identificados na HPO/OMIM, de acordo com necessidade ou não de propedêutica armada para o diagnóstico.....	100
Gráfico 8	Classificação de outras manifestações em FP sindrômica identificados na HPO/OMIM, de acordo com necessidade ou não de propedêutica armada para o diagnóstico.....	101
Gráfico 9	Classificação de defeitos congênitos em FLP sindrômica identificados na HPO/OMIM, de acordo com necessidade ou não de propedêutica armada para o diagnóstico.....	102
Gráfico 10	Classificação de outras manifestações em FLP sindrômica identificados na HPO/OMIM, de acordo com necessidade ou não de propedêutica armada para o diagnóstico.....	103
Gráfico 11	Classificação de defeitos congênitos em FL sindrômica identificados na HPO/OMIM, de acordo com necessidade ou não de propedêutica armada para o diagnóstico.....	104
Gráfico 12	Classificação de outras manifestações em FL sindrômica identificados na HPO/OMIM, de acordo com necessidade ou não de propedêutica armada para o diagnóstico.....	105

SUMÁRIO

	Pág.
1- INTRODUÇÃO.....	34
2- OBJETIVOS.....	37
2.1- Objetivo geral.....	37
2.2- Objetivos específicos.....	37
3- REVISÃO DA LITERATURA.....	38
3.1- Aspectos gerais das Fendas Orais Típicas.....	38
3.2- Genética e Genômica.....	41
3.3- Estilo de vida e fatores de risco.....	43
3.4- Embriologia.....	45
3.5- Malformações associadas.....	48
3.6- Avaliação genético clínica.....	49
4- MATERIAL E MÉTODOS.....	52
4.1- Descrição das características genético-clínicas de indivíduos com FOT registrados na CranFlow®-BBAC/FO.....	52
4.1.1- Aspectos éticos.....	52
4.1.2- Seleção de casos e variáveis.....	52
4.1.3- Casuística.....	53
4.1.4- Análise dos dados.....	53

4.2- Revisão das bases de dados clínicas <i>on line</i> de apoio ao diagnóstico em dismorfologia.....	53
4.2.1- Estratégia de busca e compilação dos dados.....	54
4.2.2- Análise dos dados.....	58
4.3- Elaboração dos Fluxogramas de apoio à investigação clínica para detecção de FOTS.....	58
5- RESULTADOS.....	60
5.1- Descrição das características genético-clínicas de indivíduos com FOT registrados na CranFlow®-BBAC/FO.....	60
5.1.1- Descrição global da amostra.....	60
5.1.2- Comparação entre os grupos FOTNS e FOTS registrados na CranFlow®-BBAC/FO.....	63
5.1.3- Descrição dos casos classificados como FOTNS registrados na CranFlow®-BBAC/FO.....	65
5.1.4- Descrição dos casos classificados como FOTS registrados na CranFlow®-BBAC/FO.....	73
5.2- Revisão anomalias associadas à FOTS descritas em bases <i>on line</i> de apoio diagnóstico em dismorfologia.....	85
5.3- Sinais dismórficos de alerta para a suspeição de FOTS.....	105
5.4- Fluxogramas de apoio à investigação de indivíduos com FOT.....	126
6- DISCUSSÃO.....	130
7- CONCLUSÕES.....	140
8- REFERÊNCIAS.....	141

9- ANEXOS.....	151
9.1- ANEXO 1.....	151
9.2- ANEXO 2.....	152
9.3- ANEXO 3.....	156
9.4- ANEXO 4.....	162
9.5- ANEXO 5.....	172
9.6- ANEXO 6.....	187

APRESENTAÇÃO

As fendas orais típicas (FOT) estão entre os mais frequentes defeitos morfológicos humanos com prevalência global de 1:700 nascidos vivos. No Brasil, a atenção à saúde do portador de anomalias craniofaciais (ACF) vem ganhando espaço no setor público de saúde. Entretanto, ainda são necessárias melhorias na atenção à saúde e elaboração de propostas de estruturação funcional nesta área. A obtenção de informações para caracterização clínica e etiológica, a investigação da história natural e a identificação de fatores de risco para ACF na população brasileira são etapas indispensáveis para o planejamento da atenção à saúde.

Neste contexto, o Projeto Crânio-face Brasil (PCFB), criado em 2003 e sediado no Departamento de Genética Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp (DGM/FCM/Unicamp), representa uma iniciativa não governamental, de caráter interinstitucional e multidisciplinar, fundamentado nas diretrizes da Organização Mundial de Saúde (WHO) para anomalias craniofaciais, cujo objetivo principal é contribuir para a melhoria da atenção à saúde de portadores de ACF no Brasil. O PCFB desenvolve pesquisas relacionadas a aspectos de saúde pública, caracterização clínica e laboratorial, além de propostas de educação continuada em saúde na área de anomalias craniofaciais.

Minha participação formal no PCFB teve início em 2013, quando fui convidada a participar do projeto como médica em treinamento técnico, neste período cursava segundo ano de residência em Genética Médica no Departamento de Genética Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp. Iniciei a participação em reuniões para discussão, desenvolvimento e implantação da base de dados de fendas orofaciais *online* (CranFlow®); participação em reuniões de treinamento de usuários para o sistema de coleta de informações *on line*; recepção e conferência dos formulários preenchidos no CranFlow®, de acordo com normas do manual da base de dados; inserção das informações e adequações necessárias na base de dados e suas atualizações.

Em meu último ano de residência (2014) tive a oportunidade de realizar um treinamento por um mês no Centro Médico Universitário de Leiden-Holanda (LUMC) com vistas na utilização e manejo da base de dados local (LOVD-Leiden

Open Variation Database), aprimoramento em nomenclatura e descrição de sequências variantes; participei de discussões clínicas e laboratoriais do departamento de Genética desta Universidade, bem como fui apresentada à rotina do Laboratório Diagnóstico de Genética Clínica do LUMC e à base de dados interna do Laboratório. Aprendi e adquiri novas competências relacionadas à aplicação e interpretação de informações de sequenciamento de exoma e genoma no atendimento médico individual e familiar. Neste mesmo período, auxiliei na adequação dos sinais clínicos contidos nos formulários de avaliação de pacientes do CranFlow® ao código do *Human Phenotype Ontology* (HPO), com objetivo de permitir a comparação da base de dados brasileira com bases internacionais.

Como trabalho de conclusão de curso da residência desenvolvi o “Guia de Manejo clínico para pacientes com Síndrome da deleção do 22q11.2”, cuja versão *on line* está disponível na página do CranFlow® para acesso gratuito (http://www.fcm.unicamp.br/fcm/sites/default/files/paganex/manejo_del_22q112_final_1.pdf).

A presente dissertação de mestrado permitiu minha participação na investigação genético-clínica de FOT, revisão de literatura e melhor entendimento das condições a ela associadas e proposição de melhoria na atenção à saúde de portadores dessa malformação, a partir da elaboração do fluxograma de manejo clínico para incremento do atendimento não especializado de indivíduos com FOT.

Junto ao PCFB obtive aprendizado e aprimoramento da minha formação clínica em genética. Agradeço ao projeto, suas mentoras e colaboradores, pelo acolhimento e incentivo profissional e almejo permanecer nesse time, consolidar e aplicar os conhecimentos adquiridos na atenção à saúde de portadores de ACF.

INTRODUÇÃO

Há uma década, a Organização Mundial de Saúde publicou o documento “*Preparing a health care workforce for the 21st century - The challenge of chronic conditions*”. Nele, são abordadas as preocupações e necessidades para atendimento de doenças crônicas, tanto pela perspectiva da família, quanto pela perspectiva de profissionais de saúde. Destaca-se, neste documento, a necessidade de integração de informações de forma eletrônica e a inclusão das deficiências como doenças crônicas, entre as quais estão os defeitos congênitos (WHO 2005).

Entre os defeitos congênitos, as Fendas Orofaciais Típicas (FOT) representam o mais comum, sendo classificadas em fendas de lábio (FL), fenda de lábio e palato (FLP), e as fendas de palato (FP). Trata-se de malformações com grande impacto epidemiológico, social, psicológico e econômico. A prevalência global varia de 1 caso a cada 500 a 2.500 nascimentos (Dixon et al., 2011; Mossey et al., 2011; Leslie e Marazita, 2013; Setó-Salvia e Stanier, 2014).

O manejo clínico compreende o planejamento, organização e administração de cuidados multidisciplinares para o paciente. Este visa integrar os cuidados ao paciente para uma melhor resposta clínica e cirúrgica, além da redução de custos.

O manejo do indivíduo com FOT requer, além do reparo cirúrgico, suporte continuado de fonoaudiologia, odontologia, otorrinolaringologia e psicologia até a idade adulta (Cassel et al., 2008; Webby e Cassel, 2010; Dixon et al., 2011; Mossey et al., 2011; Marazita, 2012; Leslie e Marazita, 2013).

A avaliação genético-clínica está incluída na abordagem multidisciplinar a fim de identificar as necessidades e traçar o plano de tratamento (WHO 2002). Esta permite o aconselhamento genético e a tomada de condutas antecipatórias, facilitando o manejo pelas equipes de saúde especializadas ou de seguimento rotineiro. A abordagem dismorfológica é baseada na realização de exame físico minucioso que valoriza o reconhecimento e análise de sinais dismórficos e defeitos associados, permitindo a distinção entre fenda oral típica sindrômica (FOTS) e fenda oral típica não-sindrômica (FOTNS) (WHO 2006).

A principal etiologia das FOTNS é multifatorial. Por outro lado, as FOTS podem ter etiologias diversas, incluindo teratogênese, herança mendeliana e anomalias cromossômicas. Contudo, em muitos casos, a etiologia permanece desconhecida (Stanier e Moore, 2004; Mossey et al., 2011; Rojnueangnit et al., 2015).

Além dos aspectos relacionados aos defeitos associados e etiologias, a distinção entre FOTS e FOTNS é fundamental para obtenção de informação epidemiológica e correlação genótipo-fenótipo. O entendimento das inter-relações gene-gene e gene-ambiente na gênese e no fenótipo da FOT trazem contribuições para prevenção e manejo (Dixon et al., 2011; Luijsterburg e Vermeij-Keers, 2011; Leslie e Marazita, 2013; Setó-Salvia e Stanier, 2014). Todas essas informações embasam a construção de políticas públicas dirigidas a indivíduos com esses defeitos congênitos (WHO 2002; Fontes, 2016).

Pelo menos 500 síndromes cujas principais características incluem fendas orofaciais (FOF) foram identificadas, mas as causas genéticas são conhecidas em apenas 75% delas (Stanier e Moore, 2004; Leslie e Marazita, 2013; Rojnueangnit et al., 2015). Destaca-se o fato de que em muitas situações clínicas, o fenótipo é sutil no recém-nascido, dificultando a suspeição diagnóstica e intervenções terapêuticas específicas. Neste sentido, um maior tempo de seguimento permite identificação posterior de anomalias *minor* (Wyszynski, Sarkozi e Czeizel, 2006; Merks et al., 2013) que podem ser cruciais para o diagnóstico.

O Projeto Crânio-Face Brasil (PCFB) é uma iniciativa multicêntrica sediada na FCM/Unicamp. Dentre suas atividades, desenvolveu uma base de dados digital para registro e seguimento evolutivo de anomalias craniofaciais, o Cranflow®/BBAC. Nesta, há um módulo específico para fendas orofaciais, o Cranflow®/BBAC-Fendas Orofaciais (CranFlow®-BBAC/FO). Trata-se de base de dados, constituída por protocolo padronizado de avaliação e seguimento de pacientes, com informações coletadas e registradas por pesquisadores do PCFB vinculados a 13 centros associados.

Haja vista a recomendação da WHO, a prevalência de FOT, a sua complexidade clínica, heterogeneidade etiológica e importância em saúde pública, o PCFB visa, entre outras propostas, auxiliar na investigação e

compreensão da patogênese, bem como contribuir para a discussão sobre a incorporação de estratégias diagnósticas em genética. Estes aspectos podem contribuir para o planejamento do tratamento, a estimativa do prognóstico, a adoção de condutas antecipatórias e o aconselhamento genético.

Diante do exposto, o presente estudo pretende contribuir para o incremento da atenção à saúde na área de fendas orais.

OBJETIVOS

2.1- Objetivo geral

Elaborar fluxograma de apoio à investigação clínica para detecção de FOTS.

2.2- Objetivos específicos

- 2.2.1- Descrever as características genético-clínicas de indivíduos com FOT registrados na CranFlow®-BBAC/FO;
- 2.2.2- Revisar anomalias associadas à FOTS descritas em bases *on line* de apoio diagnóstico em dismorfologia;
- 2.2.3- Identificar sinais dismórficos de alerta para suspeição de FOTS.

REVISÃO DA LITERATURA

3.1- Aspectos gerais das Fendas Orais Típicas

As fendas orofaciais (FOF) são definidas como o fechamento incompleto da face durante o desenvolvimento embrionário e fetal. Estas compreendem 15 tipos diferentes e podem ocorrer nos olhos, ouvidos, nariz, bochechas, fronte, lábios e palato (Marazita, 2012). Por definição as fendas orais típicas (FOT) apresentam acometimento paramediano, envolvendo o lábio e/ou o palato (Tolarova e Cervenka, 1998).

A prevalência global de FOT varia de um caso a cada 500 a 2.500 nascimentos com interferência de fatores genéticos e ambientais, origem étnico-geográfica, condições nutricionais e de saúde da população (Dixon et al., 2011; Mossey et al., 2011; Leslie e Marazita, 2013; Setó-Salvia e Stanier, 2014).

As fendas de lábio e palato são condições distintas, secundárias a alterações em diferentes estágios do processo embrionário e possuem características epidemiológicas e genéticas próprias (Shkoukani, Chen e Vong 2013).

As FOT apresentam ampla variabilidade quanto à extensão. A forma clínica mais sutil da fenda labial (FL) corresponde à presença de discretas bandas de tecido conjuntivo, semelhante a uma cicatriz na região labial, caracterizando formas incompletas que acometem lábio e/ou alvéolo. Esta situação, também é conhecida como microforma (Saal, 2002). A FL, uni ou bilateral, é considerada completa quando se estende por todo o lábio superior alcançando a narina. As fendas de lábio e palato (FLP) podem afetar um ou ambos os lados simultaneamente, acometendo palato duro e/ou palato mole. A apresentação mais grave das FLP é a ocorrência bilateral e completa, abrangendo todo o lábio superior, o alvéolo, além dos palatos duro e mole (Marazita, 2012, Shkoukani, Chen e Vong, 2013).

Na figura 1 estão representados os tipos de FOT quanto a sua topografia e apresentação clínica.

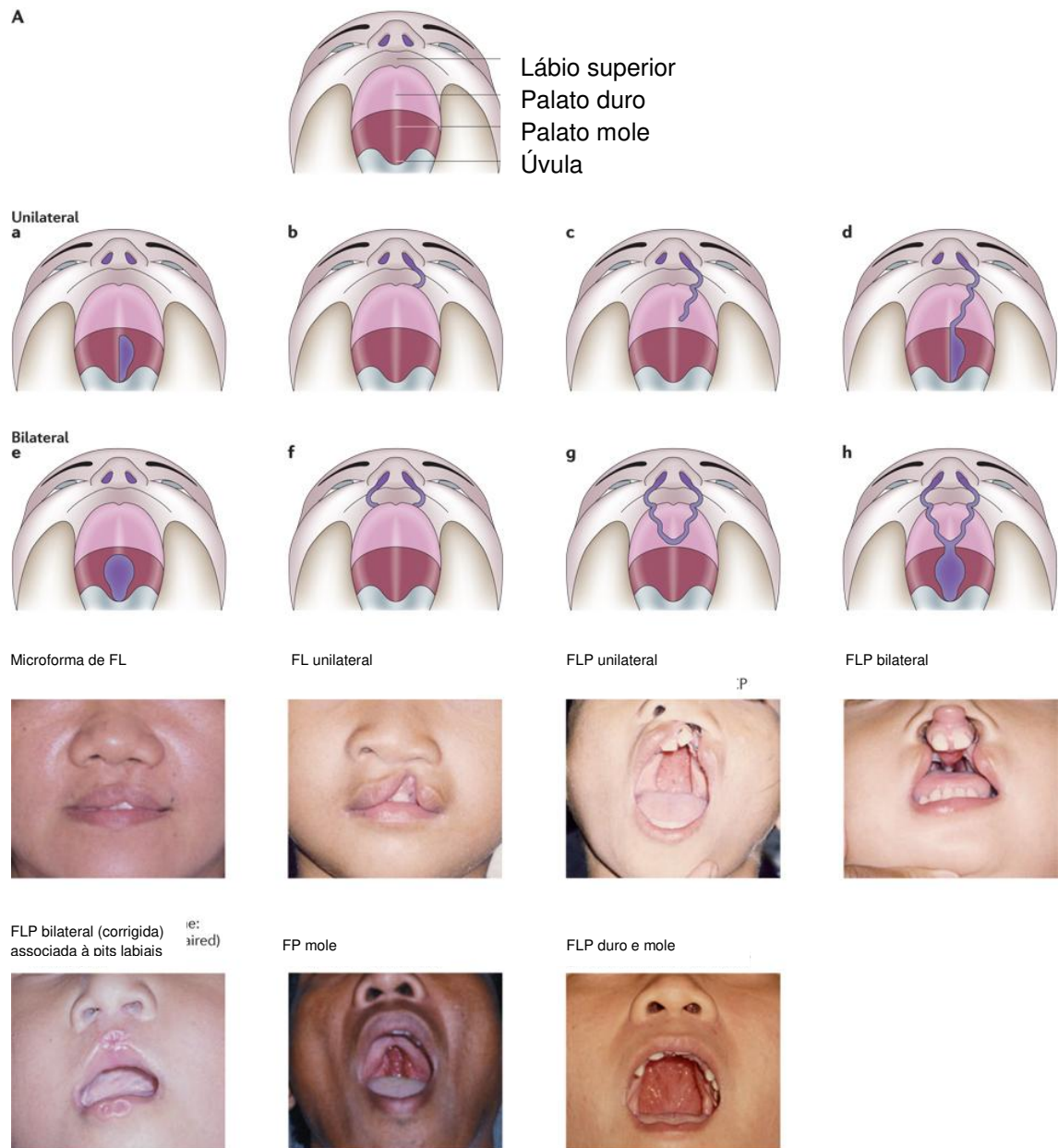


Figura 1- Representação dos tipos de FOT quanto a sua topografia e apresentação clínica. **A-** Representação esquemática das diferentes topografias de FOT. Aa-FP; Ab-FLE; Ac-FLP unilateral incompleta; Ad-FLP unilateral completa; Ae-FP mole; Af-FL bilateral; Ag-FLP bilateral incompleta, Ah-FLP bilateral completa. **B-** Imagens de diferentes tipos de FOT. Ba- microforma de FL; Bb- FL unilateral; Bc- FLP unilateral; Bd- FLP bilateral; Be- FLP bilateral corrigida associada à pits labiais; Bf- FP mole; Bg- FP duro e mole.

Fonte: Adaptado de Dixon et al., 2011.

Vários sistemas de classificação têm sido propostos ao longo dos últimos 60 anos (Allori et al., 2015; Aylsworth et al., 2015). Estudos recentes reforçam a subdivisão primariamente proposta por Fogh-Andersen em 1942, que compreende quatro grupos: fenda labial (FL); fenda de lábio e palato (FLP); fenda palatal (FP) e fendas atípicas (FOA) (Harville et al., 2005; Luijsterburg e Vermeij-Keers, 2011; Rittler et al., 2011; Allori et al., 2015).

O sistema mais recente de classificação é o proposto por Allori et al, (2015); trata-se de sistema descritivo e não hierárquico. Esta classificação é representada por um acrônimo onde as letras maiúsculas resumem a parte anatômica envolvida (**L**- lábio; **A**- alvéolo; **P**- palato), prefixos, em letras minúsculas, descrevem a lateralidade e gravidade do componente pré foraminal (**1**- lateralidade= **u**: unilateral, **b**: bilateral, **med**: mediana; **2**- gravidade= **c**: completa, **i**: incompleta, **m**: microforma, **a**: assimétrico), e os sufixos, em letras minúsculas, designam a morfologia do componente pós foraminal (**ub**: úvula bífida, **sm**: submucosa, V1, V2, V3 e V4, Veau I-IV, respectivamente). Por exemplo: “direita ucFLAPV3” traduz-se como (fenda de lábio com acometimento de alvéolo e palato Veau III unilateral completa à direita” (Allori et al, 2015).

O termo fenda orofacial típica não-sindrômica (FOTNS) descreve uma FOT que ocorre em um paciente que pode ou não ter outras anomalias estruturais ou funcionais *minor*, as quais não têm relação causal reconhecida com a FOT. Alguns autores utilizam o termo “isolado” de maneira ambígua significando “não sindrômica” e “não familiar” (Ayloworth et al, 2015).

Embora a literatura classifique clinicamente as FOT em “não-sindrômicas” e “sindrômicas”, utilizando a terminologia dismorfológica padrão em que síndrome compreende “anomalias estruturais ou funcionais que possuem fator etiológico único já demonstrado ou fortemente suspeito” (Hennekam et al., 2013), observa-se que este conceito não contempla quadros de anomalias múltiplas sem etiologia definida, também descritos como “sindrômicos”. Isso introduz um viés na interpretação de informações disponíveis na literatura sobre etiologia, classificação clínica, patogênese e fatores de risco, por exemplo.

A terminologia utilizada para classificar defeitos congênitos adotada pela *International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research* (ICBDSR) é bastante similar, tendo como diferencial a subdivisão do grupo “sindrômico” em

“síndromes reconhecidas” (com etiologia demonstrada ou fortemente suspeita), “defeitos congênitos múltiplos” (sem etiologia conhecida) e “defeitos aditivos randômicos” (com etiologias distintas) (ICBDSR, 2009).

A maioria das FOT (~70%) são não-sindrômicas e com herança multifatorial, enquanto o grupo das fendas orais típicas sindrômicas (FOTS) compreende mais de 500 condições mendelianas já reconhecidas, anormalidades cromossômicas, embriopatias por teratógenos e casos cuja etiologia permanece desconhecida (Stanier e Moore, 2004; Mossey et al., 2011; Rojnueangnit et al., 2015). Para FL e FLP não-sindrômica, seis estudos de associação (GWAS) com metanálise identificaram 14 *loci* relacionados, confirmando a natureza multifatorial dessa condição (Leslie et al., 2016).

3.2- Genética e Genômica

As modernas tecnologias para abordagem laboratorial em genética têm contribuído para o incremento das taxas de diagnóstico (Leslie e Maratiza, 2013; Rojneangnit et al., 2014). Ainda assim, em cerca de 50% dos pacientes com quadros sindrômicos nenhum fator etiológico subjacente é identificado, permanecendo sob a definição de defeitos congênitos múltiplos (DCM) (Vieira, 2008, Rittler et al., 2011; Monlleó et al., 2013).

As principais anormalidades cromossômicas associadas às FOT são trissomias, translocações e inversões, duplicações, deleções e microdeleções. Dentre estas, destacam-se as trissomias do cromossomo 13 (Síndrome de Patau) e do cromossomo 18 (Síndrome de Edwards), deleção 4p (Síndrome de Wolf-Hirschhorn - OMIM 194190), deleção 18q (Síndrome de deleção 18q - OMIM 601808) e microdeleção 22q11 (Síndrome Velocardiofacial - OMIM 192430, Síndrome de DiGeorge - OMIM 188400) (Dixon et al., 2011; Leslie e Marazita, 2013; Setó-Salvia e Stanier, 2014).

Com o avanço das tecnologias, dezenas de *loci* e regiões cromossômicas têm sido relacionadas às FOT. A Síndrome de Van der Woude (SVW) responde por 2% das FOT e é a principal causa de FOTS. Nos anos 1990, utilizou-se de estudos de ligação para identificar *loci* de risco em grandes famílias afetadas por SVW,

sendo relatado, em 2002, que mutações no gene *IRF6* respondem por 75% da SVW (OMIM: 119300) e Síndrome do pterígio poplíteo (SPP) (OMIM: 119500). Atualmente, mais de 300 mutações no *IRF6* estão relatadas para SVW e SPP e estudos de associação (GWAS) confirmam o importante papel do *IRF6* também em FOTNS (Dixon et al., 2011; Marazita, 2012; Leslie e Marazita, 2013; Setó-Salvia e Stanier, 2014; Butali et al, 2013).

Os genes *MAFB* (20q12), *VAX1* (10q25.3), *NOG* (17q22), *PAX7* (1p36.13) *GRHL3* (1p36.11) apresentam fortes evidências, em estudos de associação (GWAS), de envolvimento na etiologia das FOT. Outros candidatos incluem *SUMO1* (2q33.1) e *BMP4* (14q22.2) (Leslie e Marazita, 2013; Butali et al, 2013; Leslie et al., 2016). No entanto, Araújo et al. (2012) demonstraram em uma amostra brasileira, que o polimorfismo rs17563 no *BMP4* (14q22.2) tem um possível efeito protetor para fenda labial associada ou não a fenda palatal. Avaliação de FL, FLP e FP separadamente poderá auxiliar na elucidação do papel deste polimorfismo nas FOT (Araújo et al., 2012).

Estudos de correlação genótipo-fenótipo são de grande importância para compreensão dos defeitos congênitos. Demonstrou-se, mediante triagem de CNVs por *microarray* e genotipagem de SNPs de indivíduos brasileiros portadores de FOT, raras variações em sequência (*de novo*) potencialmente patogênicas nos genes *GLI2* [2q14.1], *MSX1* [4p16.1] e *FGF8* [10q24.32]. Também foi evidenciada a participação dos genes *TCEB3* [14q24.3] e *KIF7* [15q26.1], e de 24 SNPs em 16 genes na etiopatogênese das FOTNS (Simioni et al., 2014; Araújo et al., 2015).

Conte et al. (2016) realizaram uma revisão sistemática das análises de CNVs de uma coorte de 312 pacientes com FOT relatados nas bases de dados DECIPHER e ECARUCA e identificaram 45 genes localizados em grandes deleções genômicas e 27 em duplicações, incluindo vários genes sabidamente associados a FOT. As análises das CNVs sobrepostas identificaram dois genes causadores de FOT em humanos (*SATB2* [2q33.1] e *MEIS2* [15q14]), e 12 genes que são associados com o desenvolvimento orofacial. Relataram, ainda, 34 genes deletados e 24 genes duplicados que não tinham sido previamente associados com FOT, mas estão associados com os precursores BMP, MAPK e Rac1.

3.3- Estilo de vida e fatores de risco

Estudos sugerem que a combinação de fatores genéticos e ambientais contribui para expressão das FOT (Mossey et al., 2009).

A gênese das FOT tem sido relacionada com a disponibilidade de nutrientes e variação dos genes responsáveis pelos respectivos metabolismos. Contudo, estas evidências são limitadas devido a amostras pequenas e informações insuficientes para permitir a avaliação dos resultados (Mossey et al., 2009). Wehby et al., 2013 avaliaram 2.508 mulheres com idades entre 16 e 45 anos portadoras de FOTNS ou mulheres que tiveram pelo menos um filho natural de qualquer idade com FOTNS. Neste estudo as participantes foram divididas, randomicamente, nos grupos de suplementação de ácido fólico com 0.4mg e com 4mg. As taxas de recorrência foram semelhantes entre os dois grupos sendo 2,9% e 2,5% nos grupos 0,4 e 4mg, respectivamente, sugerindo uma diminuição da recorrência fenda em comparação com a taxa de recorrência histórica (6,3%). Os resultados deste estudo também sugerem que o ácido fólico em alta dosagem não compromete o crescimento fetal (Wehby et al., 2013).

O Zinco é outro micronutriente importante no desenvolvimento fetal e sua deficiência tem sido relacionada com aumento do risco de FOT. Outros nutrientes que poderiam desempenhar um papel no desenvolvimento de FOT incluem riboflavina 95 e vitamina A (Mossey et al., 2009; Dixon et al., 2011).

O tabagismo durante o primeiro trimestre de gravidez tem sido associado a um risco aumentado de FOT. A proporção de fendas atribuível ao fumo materno em populações com alta prevalência de tabagismo em mulheres em idade reprodutiva foi estimada em 24% (Little, Carly e Munger, 2004). Vários mecanismos têm sido propostos para explicar os efeitos nocivos do tabagismo durante a gestação. Incluem-se a reduzida capacidade da mãe e/ou do feto para biotransformar compostos teratogênicos do tabaco e a baixa disponibilidade de oxigênio disponível para o embrião, secundária à ligação do monóxido de carbono do cigarro à hemoglobina embrionária e materna (Shi, Wehby e Murray, 2008; Bailey, Johnston e Billet, 1995). Uma terceira hipótese é que o tabagismo no primeiro trimestre em portadoras de genes que influenciam a dependência de

nicotina aumentaria o risco para FOT, mas faltam estudos para confirmar essa associação (Jugessur et al., 2012).

O tabagismo materno passivo pode ser definido como a exposição de mães não fumantes a qualquer ambiente em que um tabagista tenha fumado pelo menos um cigarro por semana. Pode, ainda, ser definido como, convívio regular (trabalhar ou viver) em um lugar onde outros tenham fumado nas proximidades, sendo especificada uma distância dentro de dois metros e tempo de pelo menos duas horas por dia. Em revisão sistemática sobre o tema, identificou-se um risco maior de associação entre FOTNS e tabagismo materno passivo no primeiro trimestre incluindo ou não o período pré-concepcional (OR: 2,03, 95% CI: 1,49-2,76) em comparação com aqueles que foram expostos ao fumo ambiental apenas no período antes da gravidez (OR: CI 1,62, 95%: 0,93-2,82), mas a diferença entre os dois períodos não é estatisticamente significativa ($p=0,49$). Em estudos que ajustam para o potencial de confusão e/ou foram julgados com baixo risco de viés, a exposição materna ao tabagismo passivo está associada com um aumento de aproximadamente 1,5 vezes o risco de ter uma criança com FOTNS (Sabbagh et al., 2015).

O consumo materno de álcool tem sido sugerido como um fator de risco para FOT, mas as provas são inconsistentes já que esta condição pode ocorrer concomitantemente ao uso de cigarro e/ou outras drogas ou efeitos da má nutrição (Mossey et al., 2009; Shkoukani, Chen e Vong, 2013).

O uso de anticonvulsivantes, principalmente diazepam, fenitoína e fenobarbital, aumenta o risco de FOT, enquanto que os riscos associados à obesidade materna pré-concepcional, exposição ocupacional materna a solventes e exposição dos pais a produtos químicos agrícolas (pesticidas) são ainda controversos (Mossey et al., 2009; Blanco, Colombo e Suazo, 2015).

Quanto à idade parental, uma meta-análise mostrou que para FOTNS os pais com idade igual ou superior a 40 anos têm probabilidade 58% maior de ter uma criança com fenda palatina (FP); em relação às mães com idade superior a 40 anos, a probabilidade é 28% maior para FP e 56% maior para FLP (Herkrath et al., 2012).

A compreensão sobre as interações gene-ambiente é importante para subsidiar decisões estratégicas de saúde pública em FOT (Mossey et al., 2009). Muitas potenciais interações têm sido testadas e os principais genes que podem contribuir para FOT quando interagem com fatores de risco ambientais estão descritos no Anexo1.

3.4- Embriologia

As FOT são secundárias a alterações em diferentes processos morfológicos que ocorrem em diversos estágios do desenvolvimento embrionário (Shkoukani, Chen e Vong, 2013).

O desenvolvimento do lábio e palato implica numa complexa série de eventos que requer uma estreita coordenação para a migração de células, crescimento, diferenciação e apoptose. As células da crista neural, que se desprendem dos brotos neurais, migram através do tecido mesenquimal e contribuem para o desenvolvimento da região craniofacial onde, na quarta semana do desenvolvimento embrionário, participam da formação da proeminência frontonasal, dos processos maxilares e dos processos da mandíbula, os quais rodeiam a cavidade oral primitiva (Saal, 2002).

A formação dos placóides nasais (espessamento ectodérmico) até o final da quarta semana divide a porção inferior da proeminência frontonasal em processos nasais medial e lateral (Saal, 2002).

Ao final da sexta semana do desenvolvimento embrionário, ocorre a fusão dos processos nasais mediais com os processos maxilares de cada lado levando à formação do lábio superior e palato primário. Imediatamente antes da conclusão destes eventos, o processo nasal lateral tem um pico de divisão celular que o torna susceptível a insultos teratogênicos, e qualquer perturbação no crescimento neste momento crítico pode levar ao fracasso do mecanismo de fechamento (Saal, 2002).

O primeiro sinal do desenvolvimento do palato secundário ocorre durante a sexta semana com o crescimento proveniente dos processos maxilares dos pilares palatais, que crescem verticalmente ao longo das laterais da língua em

desenvolvimento. Durante a décima semana do desenvolvimento, os pilares palatais elevam-se para uma posição horizontal acima da língua fundindo-se (Saal, 2002).

Na figura 2 estão representas esquematicamente as fases do desenvolvimento embrionário facial.

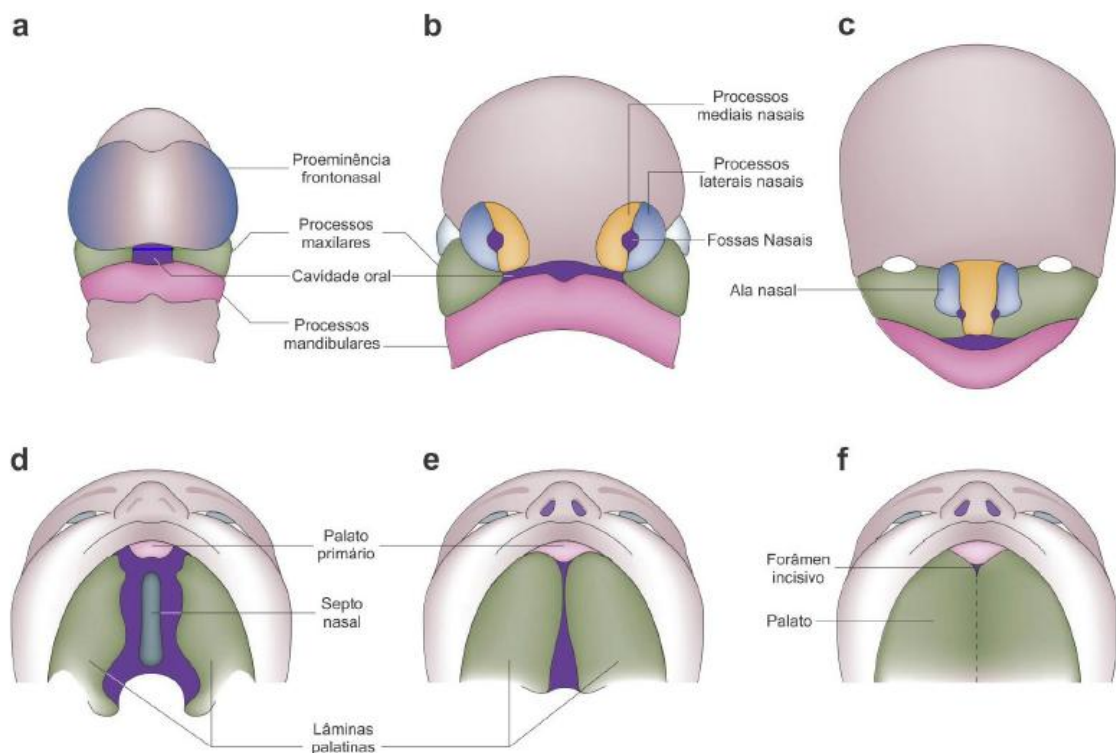


Figura 2- Fases do desenvolvimento embrionário facial. **Fonte:** adaptado de Dixon et al.,2011.

Legenda: Na primeira ilustração **(A)**, embrião na quarta semana de gestação, em azul está representada a proeminência frontonasal, em verde as maxilares, em rosa as mandibulares e em roxo a cavidade oral primitiva; na quinta semana de gestação **(B)**, as prominências frontonasais inferiores se dividem formando os processos nasais pareados mediais(amarelo) e laterais (azul); durante a sexta semana **(C)**, os processos mediais (amarelo) nasais se fundem com os processos maxilares para formação do lábio superior e palato primário; entre a sexta e sétima semanas **(D)** o palato secundário (verde) se desenvolve com o crescimento bilateral dos processos maxilares q crescem ao lado da língua; já na décima semana **(E)** as lâminas palatinas (verde) se elevam na posição horizontal sobre a língua, começando a fusão que se completa na décima sexta semana **(F)** dividindo o espaço oronasal em cavidades oral e nasal independentes.

O Quadro 1 resume as fases do desenvolvimento da região craniofacial e das principais estruturas que se desenvolvem concomitantemente à região:

Quadro 1- Fases do desenvolvimento da região craniofacial e de outras estruturas concomitantes. **Fonte:** adaptado de Jones, Jones e Del Carmo, 2013.

Idade gestacional (semanas)/ Desenvolvimento craniofacial	5 ½	6	7 ½	10	16
Face	Protuberâncias nasais	Lábio superior Palato primário	Protuberâncias palatais Lamínula dental	Lábios cartilagens nasais Palato	Palato completo Esmalte e dentina
Olho, Orelha	Pigmentação da retina Recesso tubotimpânico	Migração células retiniais	Cristalino	Iris Corpos ciliares Fusão palpebral	Ducto Vestibular Ducto coclear
Extremidades	Placas das mãos	Raios dos dedos Cotovelos	Modelos cartilaginosos ósseos Regressão caudal	Esterno Articulações Folículos capilares Melanócitos	Ossos diferenciados Mãos Queratinização
Urogenital	Ducto paramesonéfrico	Fusão uroretal Epitelização cordões testiculares	Vesículas renais	Testosterona Excreção renal Bexiga Saco vaginal Próstata	Rim típico Mesonefrons envolvendo Útero e vagina Folículos primários
Cardiovascular	Fusão canal átrio-ventricular médio Músculo septo ventricular	Aorta Valvas artéria pulmonar Membrana septo ventricular	Veia pulmonar adentra átrio esquerdo		Músculo cardíaco condensado
Pulmonar	Lóbulos principais	Cartilagem traqueal		Reabertura cavidade laríngea	Segmentação dos brônquios completa
Abdome e vísceras	Cecum Vesícula biliar Ductos hepáticos Baço	Lúmen duodenal obliterado Cecum faz rotação Apêndice	Pâncreas Fusão dorsal e ventral	Alvéolos pancreáticos Canal anal	Omento funde com cólon transversal Glândulas intestinais e gástricas
Endócrino	Córtex adrenal		Paratireóides associadas com tireóide Neuroblastos simpáticos invadem adrenal	Adrenalina Noradrenalina	Pituitária anterior-grânulos basofílicos
Sistema nervoso central	Flexura pontina basal Invaginação cerebral Hipófise neural	Evaginação olfatória Hemisfério cerebral	Hemisfério cerebral Infundíbulo de Rathke's	Histologia da coluna vertebral Cerebelo	Corpora quadrigêmea Cerebelo proeminente Início da mielinização

3.5- Malformações associadas

A caracterização fenotípica precisa é crucial para a compreensão tanto da epidemiologia quanto da etiologia das malformações congênitas, uma vez que quanto mais heterogêneo for o grupo estudado, menor a chance de reconhecimento da etiologia (Dixon et al., 2011).

Defeitos morfológicos associados à FOT têm sido descritos com taxas que variam de 3% a 63% (Sárközi, Wyszynski e Czeizel, 2006; Mathias et al., 2006; Genisca et al., 2009; Sekhon et al., 2011; Rittler et al., 2011; Altunhan et al., 2012; Matulevičienė et al., 2013). Isto reflete a interferência de diferentes fatores como experiência do examinador, idade do paciente, gravidade da FOT, disponibilidade de recursos diagnósticos, critérios de inclusão/exclusão, classificação clínica, entre outros. Estima-se que ocorram em 50% dos casos de FP e em 30% dos casos de FL e FLP (Shprintzen et al., 1985; Wyszynski, Sárközi e Czeizel, 2006; Dixon et al., 2011; Mossey et al. 2011; Leslie e Marazita, 2013).

Os defeitos *minor* são definidos como anormalidades morfológicas que não implicam em prejuízos funcionais e/ou cosméticos significativos e os *major*, como alterações morfológicas cujo impacto sobre a saúde é importante e pode levar à morte, incapacidade permanente ou comprometimento estético grave (IPDTC, 2011). Quanto ao registro dos sinais *minor*, observa-se baixa taxa de concordância na documentação realizada por diferentes profissionais (Leppig et al., 1987; Merks et al., 2013).

Permanece um desafio para prática clínica diferenciar FOTNS e FOTS, especialmente em recém-nascidos sem malformações *major* externas. Estudos com um maior tempo de seguimento clínico consideraram que anomalias *minor* se tornaram mais evidentes após os quatro ou seis anos de idade (Wyszynski, Sarkozi e Czeizel, 2006; Rozendaal et al., 2011). Há, ainda, importante sobreposição entre variações da normalidade morfológica e os sinais *minor*.

Embora sejam importante fonte de heterogeneidade para estudos epidemiológicos, está estabelecido o valor preditivo dos defeitos *minor* tanto para o rastreio de anormalidades *major* quanto para a definição diagnóstica de síndromes e a análise do conjunto de distúrbios em lugar da valorização excessiva de um

sinal clínico isolado. Admite-se que em 20% dos recém-nascidos com três ou mais sinais *minor*, um *major* é detectado (Leppig et al., 1987; Chambers, 2011; Merks et al., 2013; Monlleó et al., 2015).

Maarse et al. (2012) investigaram a prevalência de malformações e anomalias cromossômicas associadas às FOT. Verificaram alta prevalência de defeitos associados (34,72%), sendo que a FP foi a categoria mais frequentemente associada a outras malformações (45,9%).

A prevalência de cada sinal dismórfico associado à FOTS não está bem estabelecida e ainda é pouco documentada. As principais malformações associadas à FOTS são cardiopatias (8- 30 %), malformações do SNC (14 - 40%) e alterações músculo-esqueléticas (8 % a 38%) (Sekhol et al., 2011 Matuleviciene et al., 2013, Pradubwong et al., 2014). Uma análise de 1.283 pacientes com FOTS (739 FL/P e 544 FP) observou que as anomalias frequentemente associadas a FL são cardiopatias (28,6%), polidactilia (16,2%), deformações (14,6%), hidrocefalia (11,4%) e microftalmia (8,3%). Por sua vez a FP estava frequentemente associada com cardiopatias (31,1%), deformações (22,4%), hidrocefalia (11,2%), alterações do trato urinário (9,7%) e polidactilia (9,2%). Anencefalia, encefalocelos, microftalmia e polidactilia estavam preferencialmente associadas à FLP (WHO, 2003).

Ressalta-se que habitualmente os estudos que relatam as prevalências de sinais dismórficos associados à FOTS não diferenciam sinais *minor* e *major*, sendo alguns *minor* valorizados, enquanto outros não o são. Os critérios para escolha dos sinais apresentados, em geral, não são especificados nos métodos destes estudos o que dificulta a comparação entre eles.

3.6- Avaliação genético-clínica

A avaliação genético-clínica é de grande auxílio não só para o cuidado individual, mas também para a formulação de estratégias de saúde pública, fundamentadas em diagnósticos consistentes e acurados e no reconhecimento dos fatores etiológicos. Nesta perspectiva, a WHO (2006) preconiza que o especialista em genética médica seja integrante da equipe multiprofissional (WHO 2006; Monlleó et al., 2015).

Entretanto, a presença do geneticista nas equipes de atenção à FOT no Brasil ainda é negligenciada. No Brasil, a Portaria N.º 62, de 19 de abril de 1994 da Secretária de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde estabelece que hospitais credenciados para a execução de procedimentos integrados para a reabilitação estético-funcional de pacientes com FOT devem oferecer os serviços de: anestesia, cirurgia plástica estética reparadora, otorrinolaringologia, clínica médica pediatria, fonoaudiologia, psicologia, fisioterapia, enfermagem, serviço social, nutrição, odontologia geral, odontopediatria, ortodontia, prótese e implantologia, cirurgia buco-maxilo-facial e atendimento familiar (Portaria SAS/MS n.º. 62 de 19 de abril de 1994).

Além do contexto familiar e social, a ocorrência de FOT tem impacto econômico significativo. Nos Estados Unidos da América estimou-se que durante os cinco primeiros anos de vida, o gasto médio com saúde de uma criança com FOT foi de 6 a 10 vezes maior comparado ao gasto com crianças não afetadas. Ainda, a despesa média de uma criança com FOTS foi quase cinco vezes a de uma criança com FOTNS. Os custos do tratamento de crianças com FOTS que necessitaram de atendimento domiciliar foram até 36 vezes maiores do que para uma criança com FOTNS. A despesa total para crianças com FOTS foi de US \$9.076.183 em comparação com \$3.716.451 para as crianças com FOTNS durante o primeiro ano de vida (Cassel et al., 2008; Webby e Cassel, 2010).

Diante da complexidade das FOT, a compreensão de suas bases clínicas, etiológicas e patogênicas lança luzes sobre manejo clínico dos pacientes. Um exemplo significativo é fornecido pelo estudo de Jones et al. (2010), no qual observou-se aumento na taxa de complicações pós-cirúrgicas e alterações na cicatrização da ferida operatória em crianças com SVW quando comparadas com FOTNS. Os autores sugerem que a caracterização genética é importante para melhorar a compreensão dos riscos das complicações cirúrgicas e para propiciar manejo antecipatório. Esta caracterização poderia permitir alterações no tempo ou tipo de cirurgia, assim como no manejo pós-operatório (Jones et al., 2010).

Crianças com FOT apresentam alterações de fala e linguagem, memória e velocidade de processamento que podem resultar em dificuldades de leitura e afetar o desempenho escolar (Persson, Becker e Svensson, 2012; Wehby et al., 2014). Esses agravos exigem a intervenção de equipe multiprofissional para manejo

oportuno em diferentes abordagens: pediátrica, médico-cirúrgica, odontológica, nutricional, fonoaudiológica e psicossocial. Ainda, quanto mais precocemente detectada a presença dessas alterações, a intervenção pode ser mais rapidamente instituída (Shaw et al., 2000; WHO, 2002; ACPA, 2009; Dixon et al., 2011; Mossey, 2011).

Destaca-se entre os importantes aspectos de saúde da população com FOT, uma maior taxa de mortalidade em qualquer idade, além de risco aumentado para câncer de mama, cérebro e cólon no indivíduo e em seus familiares (Dixon et al., 2011; Leslie e Marazita, 2013; Setó-Salvia e Stanier, 2014).

A promoção de ações efetivas em saúde, dirigidas ao diagnóstico, reduziriam a morbimortalidade e contribuiriam para uma maior adaptação dos indivíduos em um contexto social, laboral e reprodutivo (WHO, 2002; Mossey et al., 2011; Luijsterburg e Vermeij-Keers, 2011; Merks et al., 2013; Monlleó et al., 2013). Especialmente nas FOT, que demandam atendimento multiprofissional e integrado, e no Brasil, onde cerca de 80% da população é usuária do Sistema Único de Saúde, é fundamental uma abordagem que privilegia de maneira custo-efetiva a investigação e atenção à saúde global do indivíduo afetado (Castilla e Luquetti, 2009).

Considerando a alta prevalência, a complexidade clínica, a heterogeneidade etiológica das FOT e sua importância em saúde pública, este estudo pretende contribuir para o incremento da atenção à saúde de indivíduos com FOT, a partir de proposição de um fluxograma de apoio à investigação de formas sindrômicas elaborado após caracterização genético-clínica de indivíduos registrados no CranFlow®-BBAC/FO e revisão de bases de dados de apoio diagnóstico.

MATERIAL E MÉTODOS

4.1- Descrição das características genético-clínicas de indivíduos com FOT registrados na CranFlow®-BBAC/FO

4.1.1- Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FCM/Unicamp (CAAE 35316314.9.1001.5404) (Anexo 2). Todos os indivíduos ou seus responsáveis assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

4.1.2- Seleção de casos e variáveis

Trata-se de estudo retrospectivo, a partir de dados primários da CranFlow®-BBAC/FO. Este é o módulo específico para registro de fendas orofaciais da base de dados digital e seguimento evolutivo de anomalias craniofaciais (Cranflow®/BBAC)¹.

Foram selecionados todos os casos com FL, FLP, FP avaliados clinicamente por geneticista, vinculado ao PCFB, utilizando um protocolo clínico padronizado, seguindo os métodos descritos por Monlleó et al (2013).

As variáveis e suas respectivas categorias de análise foram:

- Características demográficas: sexo (masculino e feminino);
- Características maternas, do recém-nascido e familiares: idade materna e paterna no momento da concepção (<20 anos, 20-29, 30-35, 36-39, ≥40 anos), escolaridade materna (sem instrução, ensino fundamental, ensino médio e ensino superior), consumo materno de álcool, cigarro ou outras drogas, exposição a teratógenos exceto álcool, cigarro ou outras drogas; idade gestacional, peso ao nascimento (<2.500g e ≥2.500g), consanguinidade parental e recorrência familiar de FOF;

¹Detalhes sobre o Projeto Crânio-Face Brasil (PCFB) e a Base Brasileira de Dados Clínicos e Familiares de Fendas Orofaciais (BDCF) estão disponíveis no Anexo 3.

- Características clínicas: tipo de FOT (FL, FLP e FP); lateralidade da FOT (unilateral direita, unilateral esquerda ou bilateral); presença, tipo e número de defeitos associados (*minor* e *major*)²; distribuição anatômica dos defeitos associados.

4.1.3- Casuística

Foram incluídos indivíduos com FOT registrados na CranFlow®-BBAC/FO com formulários codificados até 16 de dezembro de 2015. Foram excluídos pacientes com fendas medianas, oblíquas e submucosas.

4.1.4- Análise dos dados

A análise foi descritiva com distribuição de frequências, medidas de tendência central e dispersão. Os dados foram tabulados e analisados por meio dos programas Microsoft Excel e Epi-Info™ versão 7. Utilizou-se teste de Qui-quadrado e nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

Os sistemas, órgãos ou regiões anatômicas afetados foram agrupados da seguinte maneira: crânio, encéfalo, face (olho; face; sobrancelhas, cílios e pálpebras; orelhas; cavidade oral; nariz; região perioral e lábios), tórax e coluna vertebral, parede abdominal, membros (exceto mãos e pés), mãos, pés, sistema cardiovascular, sistema respiratório, sistema gastrointestinal, sistema urinário, genitais, pele (pele e anexos; cabelo e couro cabeludo).

4.2- Revisão das bases de dados clínicas *on line* de apoio ao diagnóstico em dismorfologia

Optou-se por revisar as duas principais bases de dados clínicas *on line* de apoio diagnóstico em dismorfologia - *Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM) (<http://omim.org/>) e *Human Phenotype Ontology* (HPO) (<http://human-phenotype-ontology.github.io/>) - visando à identificação de quadros de síndromes com FOT e respectivos fenótipos.

²A lista de sinais *minor* e *major* do PCFB está disponível no Anexo 4

A primeira (OMIM) é um compêndio oficial e abrangente de genes humanos e fenótipos associados atualizados diariamente e disponível *on-line*. Concentra-se na relação entre o fenótipo e genótipo e contem informações sobre todas as condições Mendelianas conhecidas e mais de 15.000 genes.

Esta base de dados foi iniciada na década de 1960 pelo Dr. Victor A. McKusick como um catálogo de características Mendelianas e malformações, intitulado Herança Mendeliana no Homem (MIM). Doze edições do livro de MIM foram publicadas entre 1966 e 1998. A versão *on-line*, OMIM, foi criada em 1985 e está disponível desde 1987. Em 1995, OMIM foi adaptado para a *World Wide Web* pelo NCBI, o Centro Nacional de Informações sobre Biotecnologia (<http://www.omim.org/>).

A HPO foi criada no Hospital Universitário Charité, Alemanha em 2008 e tem como objetivo proporcionar um vocabulário padronizado de anormalidades fenotípicas relacionadas às doenças humanas. Cada termo na HPO descreve uma alteração fenotípica. Atualmente, este é desenvolvido utilizando a literatura médica, Orphanet (<http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>), DECIPHER (<https://decipher.sanger.ac.uk/>) e OMIM. A HPO, no momento presente, contém cerca de 11.000 termos, mais de 115.000 doenças hereditárias e 4.000 doenças comuns disponíveis *on-line* (Köhler et al., 2014, <http://human-phenotype-ontology.github.io/>).

4.2.1- Estratégia de busca e compilação dos dados

Na base HPO cada sinal clínico é codificado com um número chamado HP. Foram empregados os seguintes descritores na busca de citações OMIM utilizando-se a base de dados da HPO (<http://human-phenotype-ontology.github.io/2016/02/05/browser.html>) acessada em 24 de fevereiro de 2016: *cleft palate* (HP:0000175) e *cleft upper lip* (HP:0000204).

O único descritor HPO relacionado à FLP, *Bilateral cleft lip and palate* (HP:0002744), apresenta somente seis síndromes relacionadas. Como o descritor é uma subclasse das duas superclasses *Bilateral cleft lip* (HP:0100336) e *Bilateral cleft palate* (HP:0100337), optou-se por selecionar todas as síndromes que descreviam FL e FP como sinais concomitantemente. A somatória de todas as condições que

envolviam FL e FP resultaram nos HP considerados para elaboração da lista utilizada para extração dos sinais referentes à FLP. A figura 3 representa esquematicamente a disposição dos grupos HPO, assim como a totalidade dos números HP examinados.

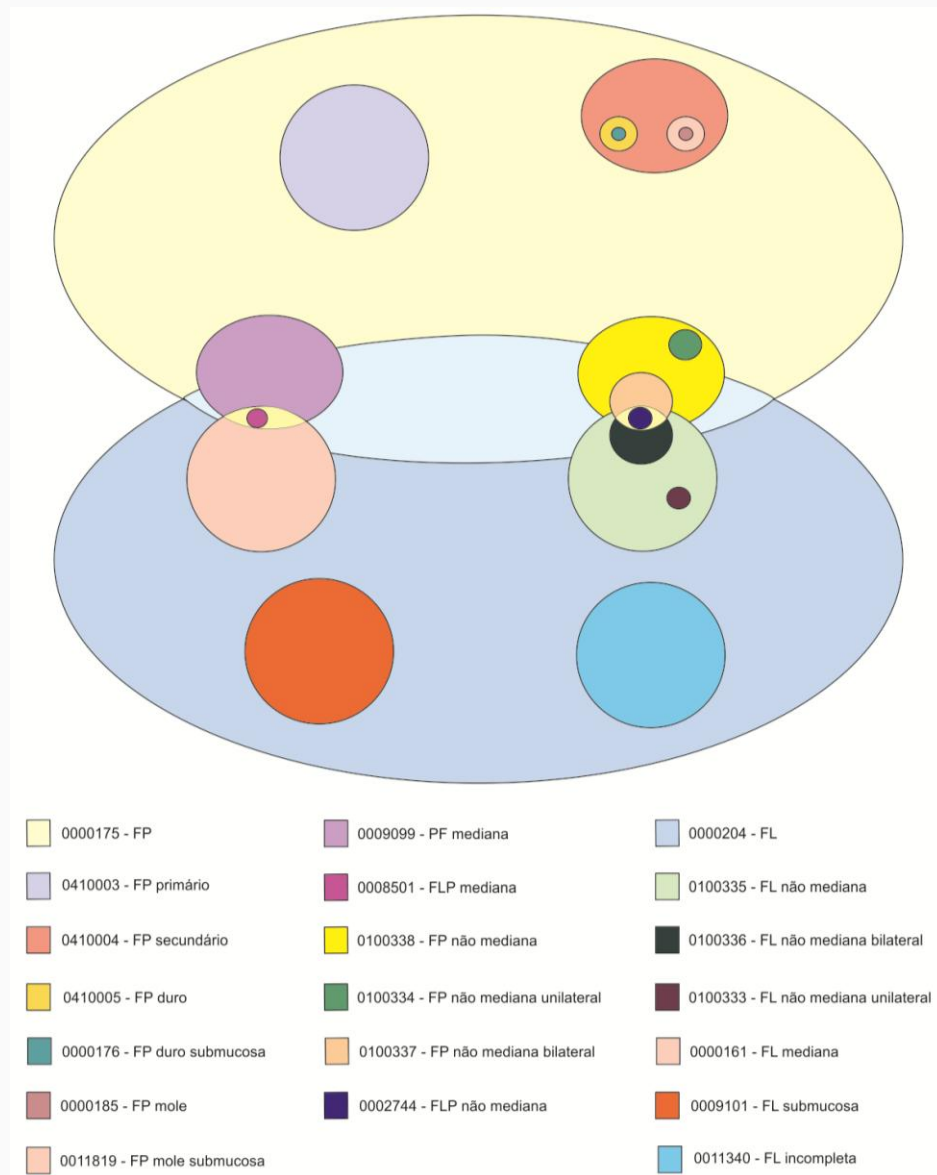
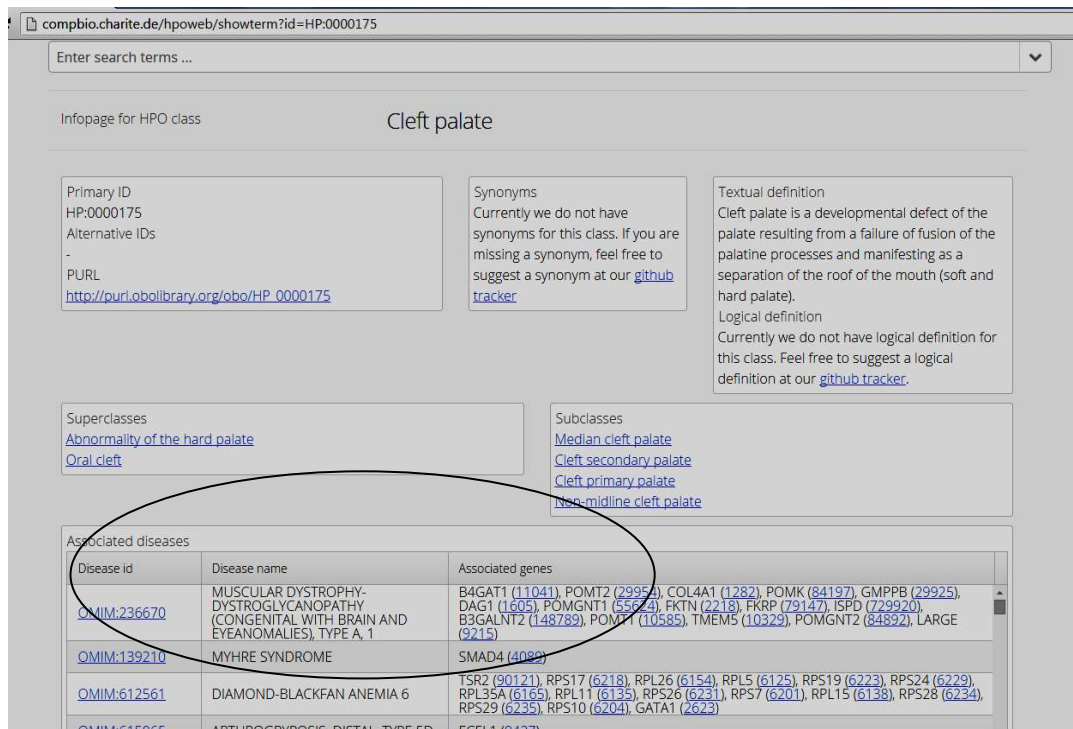


Figura 3- Representação esquemática da disposição dos grupos HPO com as subclasses e números HP utilizados para elaboração da lista de síndromes associadas à FOTS.

Foram excluídos os descritores referentes a fendas atípicas *median cleft palate* (HP:0009099), *midline cleft lip* (HP:0000161), *submucous cleft hard palate* (HP:0000176) e *submucous cleft soft palate* (HP:0011819). Estes estão inseridos nas superclasses *cleft palate* (HP:0000175) e *cleft upper lip* (HP:0000204).

Para cada descritor, a HPO apresenta uma relação de condições clínicas associadas listadas no OMIM (Figura 4). Ao clicar nesta relação, para cada item é gerada uma listagem de sinais clínicos relacionados e seus respectivos códigos HP (Figura 5).



compbio.charite.de/hpweb/showterm?id=HP:0000175

Enter search terms ...

Infopage for HPO class

Cleft palate

Primary ID
HP:0000175
Alternative IDs
-
PURL
http://purl.obolibrary.org/obo/HP_0000175

Synonyms
Currently we do not have synonyms for this class. If you are missing a synonym, feel free to suggest a synonym at our [github tracker](#)

Textual definition
Cleft palate is a developmental defect of the palate resulting from a failure of fusion of the palatine processes and manifesting as a separation of the roof of the mouth (soft and hard palate).
Logical definition
Currently we do not have logical definition for this class. Feel free to suggest a logical definition at our [github tracker](#).

Superclasses
[Abnormality of the hard palate](#)
[Oral cleft](#)

Subclasses
[Median cleft palate](#)
[Cleft secondary palate](#)
[Cleft primary palate](#)
[Non-midline cleft palate](#)

Associated diseases

Disease id	Disease name	Associated genes
OMIM:236670	MUSCULAR DYSTROPHY-DYSTROGLYCANOPATHY (CONGENITAL WITH BRAIN AND EYEANOMALIES), TYPE A, 1	B4GAT1 (11041), POMT2 (29954), COL4A1 (1282), POMK (84197), GMPPB (29925), DAG1 (1605), POMGNT1 (55624), FKTN (2218), FKRP (79147), ISPD (729920), B3GALNT2 (148789), POMT1 (10585), TMEM5 (10329), POMGNT2 (84892), LARGE (9215)
OMIM:139210	MYHRE SYNDROME	SMAD4 (4089)
OMIM:612561	DIAMOND-BLACKFAN ANEMIA 6	TSR2 (90121), RPS17 (6218), RPL26 (6154), RPL5 (6125), RPS19 (6223), RPS24 (6229), RPL35A (6165), RPL11 (6135), RPS26 (6231), RPS7 (6201), RPL15 (6138), RPS28 (6234), RPS29 (6235), RPS10 (6204), GATA1 (2623)
OMIM:615965	ASTROCYTOCLASTIC DYSPLASIA, TYPE 5D	ESF1 (6423)

Figura 4- Exemplo de apresentação da relação de condições listadas do OMIM segundo pesquisa por sinal na HPO (<http://human-phenotype-ontology.github.io/>).

compbio.charite.de/hpweb/showterm?disease=OMIM:236670

Enter search terms ...

Infopage for disease entry

MUSCULAR DYSTROPHY-DYSTROGLYCANOPATHY (CONGENITAL WITH BRAIN AND EYE ANOMALIES), TYPE A, 1

Alternative names
WALKER-WARBURG SYNDROME OR MUSCLE-EYE-BRAIN DISEASE, POMT1-RELATED
HARD SYNDROME
CEREBROOCULAR DYSPLASIA-MUSCULAR DYSTROPHY SYNDROME
MDDGA1
HYDROCEPHALUS, AGYRIA, AND RETINAL DYSPLASIA
COD-MD SYNDROME

Associated HPO classes

HPO id	HPO label
HP:0010864	Intellectual disability, severe
HP:0002085	Occipital encephalocele
HP:0007973	Retinal dysplasia
HP:0007957	Corneal opacity
HP:0000618	Blindness
HP:0000518	Cataract

Export to Excel Export to CSV

Associated genes
POMK ([84197](#))
POMGNT1 ([55624](#))
LARGE ([9215](#))
POMT2 ([29954](#))
DAG1 ([1605](#))
POMGNT2 ([84892](#))
FKTN ([2218](#))
TMEM5 ([10329](#))
B4GAT1 ([11041](#))
FKRP ([79147](#))
B3GALNT2 ([148789](#))
COL4A1 ([1282](#))
GMPPB ([29925](#))
ISPD ([729920](#))
POMT1 ([10585](#))

Ontology version: <http://purl.obolibrary.org/obo/hp/releases/2016-01-13/hp.owl>
Copyright 2015 - The Human Phenotype Ontology Project
Question, Comments, Feedback: sebastian.koehler@charite.de

Figura 5- Exemplo de lista de sinais catalogados na HPO relacionados à condição OMIM selecionada e seus respectivos HP (<http://human-phenotype-ontology.github.io/>).

Ressalta-se que a estratégia de busca foi idealizada para este estudo de maneira inédita.

Após a consulta utilizando os descritores acima mencionados, os dados foram compilados utilizando a função de exportação de dados para o programa Microsoft Excel[®]. A partir da compilação foi possível listar todas as condições catalogadas no OMIM e todos os sinais relacionados à FOTS. As listas foram comparadas utilizando a função específica (PROC) do Microsoft Excel[®] para eliminar duplicidade.

Foram inicialmente encontradas 426 síndromes OMIM. Após conferência manual, identificou-se três síndromes que atualmente estão incorporadas a outras: OMIM:302380 incorporado ao OMIM:616145, OMIM:616369 incorporado ao OMIM:243605 e OMIM:614132 incorporado ao OMIM:213980. Nestas somente os sinais relacionados às síndromes atuais foram contabilizados.

Os sinais encontrados relacionados às condições associadas à FOTS foram classificados manualmente de acordo com as manifestações clínicas ou o sítio anatômico a que pertencem.

Os cinco sinais dismórficos (*minor e major*) mais frequentemente associados à FOTS em cada grupo foram identificados como sinais de alerta diagnóstico e classificados conforme a necessidade ou não de propedêutica armada (ultrassonografia, ressonância magnética ou tomografia por exemplo) para o diagnóstico.

4.2.2- Análise dos dados

Os dados referentes às síndromes e à frequência de sinais relacionadas à FOTS foram tabulados e analisados por meio dos programas Microsoft Excel e Epi-Info™ versão 7.

Tratando-se de duas abordagens distintas, sendo a primeira baseada em coleta de dados padronizada e a segunda em dados decorrentes de relatos de literatura, a análise dos sinais clínicos foi combinada para elaboração dos fluxogramas.

4.3- Elaboração dos Fluxogramas de apoio à investigação clínica para detecção de FOTS

Foi utilizada a combinação entre os dados da revisão da literatura, CranFlow®-BBAC/FO e HPO/OMIM para construção dos fluxogramas. Nestes, para cada topografia de fenda, destacou-se os sinais de alerta a serem pesquisados no exame físico dirigido, orientou-se quando há indicação de investigação com propedêutica armada ou encaminhamento para avaliação especializada e salientaram-se quais os principais exames indicados para investigação com propedêutica armada.

Para definição do número e tipo de sinais clínicos relacionados à FOT a ser utilizado como parâmetro para hipótese diagnóstica de FOTS foram utilizados os seguintes estudos: Leppig et al., 1987; Chambers, 2011; Merks et al., 2013;

Monlleó et al., 2015. Como balizadores das idades consideradas chave para caracterização de FOTS foram encontrados dois estudos: Wyszynski, Sarkozi e Czeizel, 2006 e Rozendaal et al., 2011.

Os fluxogramas foram complementados com orientações gerais para seguimento clínico evolutivo conforme recomendações da ACPA, 2009 e Hartzell e Kilpatrick, 2014.

RESULTADOS

5.1- Descrição das características genético-clínicas de indivíduos com FOT registrados na CranFlow®-BBAC/FO

5.1.1- Descrição global da amostra

Foram registrados 1129 casos na CranFlow®-BBAC/FO desde 2008 até 16 de dezembro de 2015. Destes, 901 casos preencheram os critérios de inclusão no estudo, sendo 408 do sexo feminino (45,28%) e 493 do sexo masculino (54,72%).

As FP foram significativamente mais frequentes em meninas (162 casos) ($p= 2,6294 \times 10^{-5}$), enquanto as FLP em meninos (298 casos) ($p= 0,000162008$).

A idade materna no momento do nascimento variou de 13,0247 a 45,3753 anos, com média de 26,5895, mediana 26,0027, moda de 23,2 e desvio padrão de 6,5257. A idade paterna mínima foi de 11,8521 e a máxima de 61,0712 anos, com média de 30,3898, mediana de 29,1425, moda de 30,2658 e desvio padrão de 7,8514.

A distribuição dos pacientes de acordo com a região geográfica onde ocorreu o atendimento foi de 488 casos na região Nordeste (54,16%), 338 casos no Sul (37,51%) e 75 casos no Sudeste (8,32%). A Tabela 1 ilustra a distribuição de casos de acordo com os centros participantes.

Tabela 1- Distribuição de casos entre os Centros Participantes (n=901).

Região/Centro participante	(n)	(%)
Nordeste		
CE- Hospital Infantil Albert Sabin- HIAS	261	28,7
AL- Hospital Universitário Prof. Alberto Antunes - HUPAA- UFAL	174	19,31
PE- Centro de Atenção aos Defeitos da Face- CADEFI	34	3,77
RN- Hospital Onofre Lopes - HUOL - UFRN	19	2,11
Sul		
PR- Centro de Atendimento Integral ao Fissurado Lábio Palatal-CAIF	188	20,87
SC- Centrinho Pref. Luiz Gomes	82	9,10
RS- Hospital de Clínicas de Porto Alegre - UFRGS	68	7,55
Sudeste		
SP- Hospital de Clínicas da Unicamp	47	5,22
SP- Hospital de Base - Famerp	24	2,66
RJ- Centro de Tratamento de Anomalias Craniofaciais -CTAC	2	0,22
SP- Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher- CAISM	2	0,22

A distribuição de fatores de risco por região geográfica é apresentada na Tabela 2. Nota-se que na região Nordeste (NE), a frequência de mães sem instrução ($p=0,008184$), o consumo de álcool durante a gestação ($p=0,009952133$) e a consanguinidade parental ($p=0,004570$) foram significativamente maiores.

Tabela 2- Distribuição dos fatores de risco por região geográfica.

Nível de Escolaridade Materna (n=869)*	NE	S	SE	Total	Valor de p
Sem instrução	30	5	3	38	0,008184
Fundamental	205	142	25	372	0,385203
Médio	196	132	35	363	0,779731
Superior	47	37	12	96	0,296875
Total Geral	478	316	75	869	0,025036
Tabagismo materno (n=888)*					
Não	421	288	62	771	0,983716
Sim	63	43	11	117	0,897457
Total Geral	484	331	73	888	0,882842
Consumo de álcool materno (n=885)*					
Não	423	308	65	796	0,629014
Sim	61	20	8	89	0,015822
Total Geral	484	328	73	885	0,009952
Uso de drogas na gestação (n=885)*					
Não	475	330	71	876	0,9881
Sim	4	3	2	9	0,311859
Total Geral	479	333	73	885	0,308148
Exposição à teratógenos exceto drogas, álcool e fumo na gestação (n=571)*					
Não	283	184	36	503	0,965423
Sim	35	28	5	68	0,770823
Total Geral	318	212	41	571	0,74417
Consanguinidade parental (n=890)*					
Não	443	328	69	840	0,738812
Sim	37	8	5	50	0,006185
Total Geral	480	336	74	890	0,004570
Recorrência Familiar (n=873)*					
Não	326	226	53	605	0,929088
Sim	141	106	21	268	0,847012
Total Geral	467	332	74	873	0,786949

Legenda: *o preenchimento destes dados não é obrigatório. Assim, o tamanho amostral varia nestas análises.

5.1.2- Comparação entre os grupos FOTNS e FOTS registrados na CranFlow®-BBAC/FO

Em relação à classificação clínica dos casos, foram registrados 656 casos de FOTNS (72,81%) e 245 casos de FOTS (27,19%). Verificou-se predomínio de FL no grupo FOTNS ($p=4,23 \times 10^{-21}$) e FP no grupo FOTS ($p=5,84 \times 10^{-7}$).

As características clínicas e familiares dos grupos FOTNS e FOTS são apresentadas na Tabela 3.

Tabela 3- Distribuição comparativa de características clínicas e familiares nos grupos FOTNS e FOTS.

	FOTNS	FOTS	Total Geral	Valores de p
Topografia da fenda (n=901)				
FP	166	113	279	5,83905E-07
FLP	348	114	462	0,224085225
FL	142	18	160	4,23954E-21
Total Geral	656	245	901	9,1734E-26
Sexo (n=901)				
F	294	114	408	0,733786
M	363	131	493	0,757025
Total Geral	656	245	901	0,645683
Idade Materna ao Nascimento (n=850)*				
< 20 anos	102	51	153	0,093562
De 20 a 29	319	119	438	0,953108
De 30 a 35	137	41	178	0,201964
De 36 a 39	45	15	60	0,689961
>= 40 anos	15	6	21	0,895461
Total Geral	618	232	850	0,328560
Idade Paterna ao Nascimento (n=731)*				
< 20 anos	28	8	36	0,489289
De 20 a 39	441	167	608	0,952664
Maior igual 40	62	25	87	0,773451
Total Geral	533	204	731	0,754086
	FOTNS	FOTS	Total Geral	Valores de p
Tabagismo materno (n=888)*				
Não	558	213	771	0,815481
Sim	88	29	117	0,54914
Total Geral	649	242	888	0,520291

	FOTNS	FOTS	Total Geral	Valores de p
Consumo de álcool materno (n=885)*				
Não	578	218	796	0,921594
Sim	66	23	89	0,768487
Total Geral	644	241	885	0,756276
Uso de drogas na gestação (n=885)*				
Não	641	235	876	0,90493
Sim	5	4	9	0,238666
Total Geral	646	239	885	0,236269
Exposição a teratógenos exceto drogas, álcool e fumo na gestação (n=571)*				
Não	369	134	503	0,79889
Sim	47	21	68	0,488342
Total Geral	416	155	571	0,46033
ADNPM/DI (n=250)*				
Não	82	28	110	1,84493 x10⁻⁶
Sim	46	91	137	1,92053 x10⁻⁵
Total Geral	128	122	250	1,50939 x10⁻¹⁰
Idade gestacional (n=273)*				
Pré-termo	26	26	52	0,138022
Termo	138	83	221	0,47186
Total Geral	164	109	273	0,099254
Peso ao nascimento (n=230)*				
AIG	113	70	183	0,471229
GIG	15	0	15	0,039547
PIG	8	24	32	8,58 x10⁻⁵
Total Geral	136	94	230	0,029191
Consanguinidade parental (n=890)*				
Não	618	222	840	0,780888
Sim	33	17	50	0,254234
Total Geral	651	239	890	0,240568
Recorrência familiar (n=873)*				
Não	415	190	605	0,022125
Sim	220	48	268	0,000586
Total Geral	635	238	873	3,63004 x10⁻⁵

Legenda: *o preenchimento destes dados não é obrigatório. Assim, o tamanho amostral varia nestas análises; **ADNPM=** Atraso de desenvolvimento neuropsicomotor; **DI=** Déficit Intelectual; **AIG=** Adequado para idade gestacional; **GIG=** Grande para idade gestacional; **PIG=** Pequeno para idade gestacional

5.1.3- Descrição dos casos classificados como FOTNS registrados na CranFlow®-BBAC/FO

Entre os 656 casos de FOTNS 490 casos são FL ou FLP, nestas verificou-se predomínio de fenda unilateral (70,61%) sobre fenda bilateral ($p=7,14522 \times 10^{-20}$) com acometimento preferencialmente do lado esquerdo (70,17%) sobre o direito ($p=5,21398 \times 10^{-14}$). A distribuição segundo as topografias mostrou a seguinte frequência: 142 casos (21,65%) FL, 166 casos (25,30%) FP e 348 casos (53,05%) FLP.

A Tabela 4 apresenta a distribuição de sexo e do total de sinais *minor* por tipo de FOTNS. Observa-se predomínio de FP em meninas ($p=1,35526 \times 10^{-5}$) e FLP em meninos ($p=0,0001129$).

Houve predomínio significativo de sinais *minor* em sujeitos com FP comparado com os demais tipos de FOT ($p=0,001700042$). Foi significativo, ainda, a não identificação de sinais *minor* em indivíduos com FLP ($p=0,013639526$) comparados com as demais topografias de FOTNS.

Tabela 4- Distribuição por sexo e total de defeitos *minor* em FOTNS registradas na CranFlow®-BBAC/FO (n=656)

	FL	FP	FLP	Total Geral	Valor de p
Sexo					
F	74	103	117	294	$1,35526 \times 10^{-5}$
M	68	63	231	362	0,000111288
Total Geral	142	166	348	656	$1,50825 \times 10^{-9}$
Total de Defeitos associados					
Sinais <i>minor</i>	51	92	121	264	0,001700
Sem defeitos	91	74	227	392	0,013639
Total Geral	142	166	348	656	$2,3187 \times 10^{-5}$

As Tabelas 5 a 10 apresentam os principais sinais *minor* associados às FOTNS e os sistemas, órgãos ou regiões anatômicas afetados, por ordem decrescente de frequência e de acordo com a topografia da fenda.

Tabela 5- Distribuição dos dez principais¹ sinais *minor* em indivíduos com FP não sindrômica registrados na CranFlow®-BBAC/FO (n=301)

Sinais		(n)	(%)
1.	Micrognatia	37	12,29%
2.	Glossoptose	19	6,31%
3.	Fenda palpebral oblíqua superior ou inferior	16	5,32%
4.	Ponte nasal baixa ou larga	12	3,99%
5.	Lábios finos	11	3,65%
6.	Pregas epicânticas	11	3,65%
7.	Narinas antevertidas	9	2,99%
8.	Orelha dismórfica	8	2,66%
9.	Aumento de espaço entre o hálux e segundo pododáctilo	7	2,33%
10.	Clinodactilia (pés)	7	2,33%

¹ A lista completa de sinais identificados na CranFlow®-BBAC/FO está disponível no Anexo 05.

Tabela 6- Distribuição dos principais sinais *minor* agrupados por sistemas, órgãos ou regiões anatômicas afetados em indivíduos com FP não sindrômica registrados na CranFlow®-BBAC/FO (n=301).

Sistemas, órgãos ou regiões anatômicas afetados	(n)	(%)
Face	186	61,79%
Pele e anexos	23	7,64%
Pés	19	6,31%
Mãos	16	5,32%
Tórax e Coluna Vertebral	14	4,65%
Crânio	13	4,32%
Membros (exceto mãos e pés)	8	2,66%
Pescoço	7	2,33%
Genitais	7	2,33%
Parede abdominal	4	1,33%
Sistema Cardiovascular	2	0,66%

Tabela 7- Distribuição dos dez principais sinais *minor* em indivíduos com FLP não sindrômica registrados na CranFlow®-BBAC/FO (n=357)*

Sinais	(n)	(%)
1. Pregas epicânticas	23	6,44%
2. Aumento de espaço entre o hálux e segundo pododáctilo	22	6,16%
3. Fenda palpebral oblíqua superior ou inferior	22	6,16%
4. Ponte nasal baixa ou larga	21	5,88%
5. Clinodactilia do 5° dedo (mãos)	18	5,04%
6. Orelha de implantação baixa	15	4,20%
7. Deformidades em valgo	14	3,92%
8. Hipertelorismo	9	2,52%
9. Asas nasais hipoplásicas ou com incisuras / hipoplasia alar	8	2,24%
10. Deformidades coluna vertebral (cifose, escoliose, hiperlordose, outros)	6	1,68%
10. Deformidades de esterno (peito escavado ou carinato)	6	1,68%
10. Orelha antevertida	6	1,68%
10. Orelha dismórfica	6	1,68%
10. Sinofriso ou sobrancelhas rarefeitas	6	1,68%

*Na presença de mais de um sinal com a mesma frequência todos foram citados.

Tabela 8- Distribuição dos principais sinais *minor* agrupados por sistemas, órgãos ou regiões anatômicas afetados em indivíduos com FLP não sindrômica registrados na CranFlow®-BBAC/FO (n=357).

Sistemas, órgãos ou regiões anatômicas afetados	(n)	(%)
Face	189	52,94%
Pés	38	10,64%
Mãos	30	8,40%
Pele e anexos	25	7,00%
Tórax e Coluna Vertebral	25	7,00%
Membros (exceto mãos e pés)	20	5,60%
Crânio	10	2,80%
Pescoço	7	1,96%
Genitais	6	1,68%
Parede abdominal	3	0,84%
Encéfalo	2	0,56%
Sistema Cardiovascular	1	0,28%
Sistema Gastrointestinal	1	0,28%

Tabela 9- Distribuição dos dez principais sinais *minor* em indivíduos com FL não sindrômica registrados na CranFlow®-BBAC/FO (n=172)*.

Sinais	(n)	(%)
1. Pregas epicânticas	19	11,05%
2. Fenda palpebral oblíqua superior ou inferior	13	7,56%
3. Aumento de espaço entre o hálux e segundo pododáctilo	11	6,40%
4. Ponte nasal baixa ou larga	11	6,40%
5. Clinodactilia do 5º dedo (mãos)	6	3,49%
6. Deformidades em valgo	6	3,49%
7. Frontal abaulado	6	3,49%
8. Manchas mongólicas	6	3,49%
9. Anomalia de umbigo, implantação umbilical baixa ou hérnia umbilical	5	2,91%
10. Fóvea em região sacral ou coccígea	5	2,91%
10. Orelha dismórfica	5	2,91%

*Na presença de mais de um sinal com a mesma frequência todos foram citados.

Tabela 10- Distribuição dos principais sinais *minor* agrupados por sistemas, órgãos ou regiões anatômicas afetados em indivíduos com FL registrados na CranFlow®-BBAC/FO (n=172).

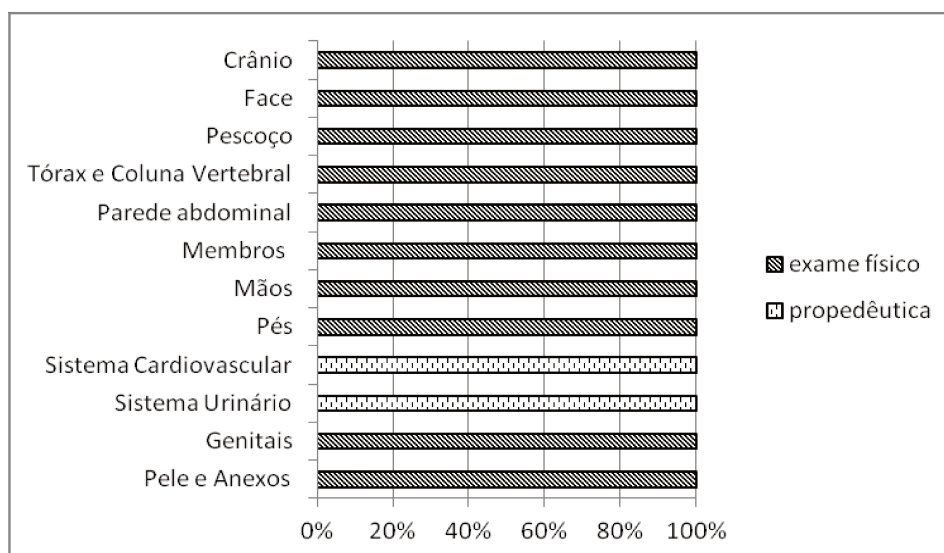
Sistemas, órgãos ou regiões anatômicas afetados	(n)	(%)
Face	78	45,35%
Pele e anexos	20	11,63%
Pés	17	9,88%
Crânio	11	6,40%
Tórax e Coluna Vertebral	11	6,40%
Mãos	9	5,23%
Membros (exceto mãos e pés)	9	5,23%
Parede abdominal	6	3,49%
Pescoço	5	2,91%
Genitais	5	2,91%
Sistema Urinário	1	0,58%

A Tabela 11 apresenta os principais sistemas, órgãos ou regiões anatômicas afetados por ordem decrescente de frequência de acordo com o tipo de fenda.

Tabela 11- Sistemas, órgãos ou regiões anatômicas afetados, em ordem decrescente de frequência de acordo com a topografia da FOTNS registradas na CranFlow®-BBAC/FO.

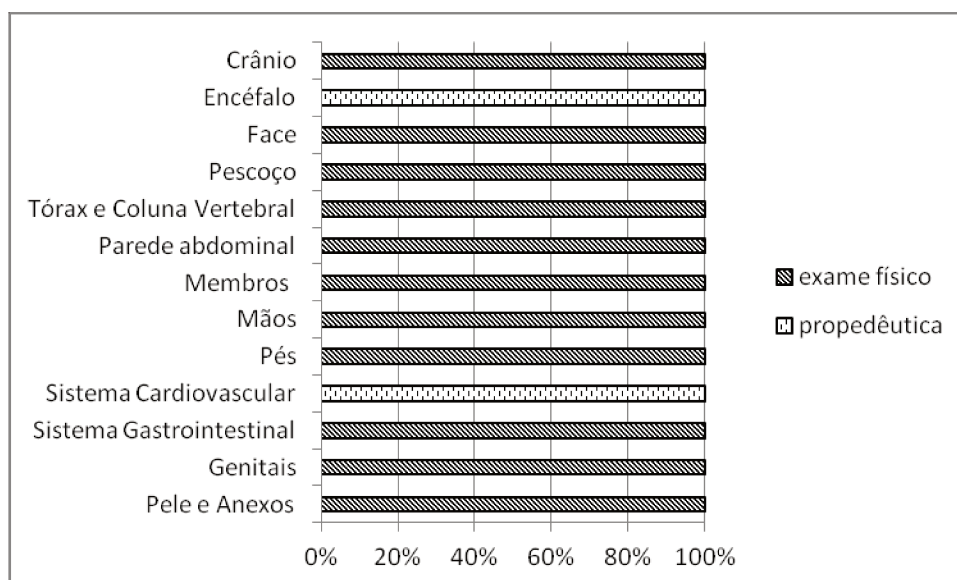
FP	FLP	FL
Face	Face	Face
Pés	Pele e anexos	Pele e anexos
Mãos	Pés	Pés
Pele e anexos	Mãos	Crânio
Tórax e Coluna Vertebral	Tórax e Coluna Vertebral	Tórax e Coluna Vertebral
Membros (exceto mãos e pés)	Crânio	Mãos
	Membros (exceto mãos e pés)	Membros (exceto mãos e pés)
Crânio	Pescoço	Parede abdominal
Pescoço	Genitais	Genitais
Genitais	Parede abdominal	Pescoço
Parede abdominal	Sistema Cardiovascular	Sistema Urinário
Encéfalo	Sistema Urinário	Encéfalo
Sistema Cardiovascular	Encéfalo	Sistema Cardiovascular
Sistema Gastrointestinal	Sistema Gastrointestinal	Sistema Gastrointestinal
Sistema Urinário	Sistema respiratório	Sistema respiratório
Sistema respiratório		

Nos gráficos 1 a 3 estão classificados os defeitos associados às FOTNS registradas na CranFlow®-BBAC/FO de acordo com necessidade ou não de propedêutica armada para o diagnóstico.



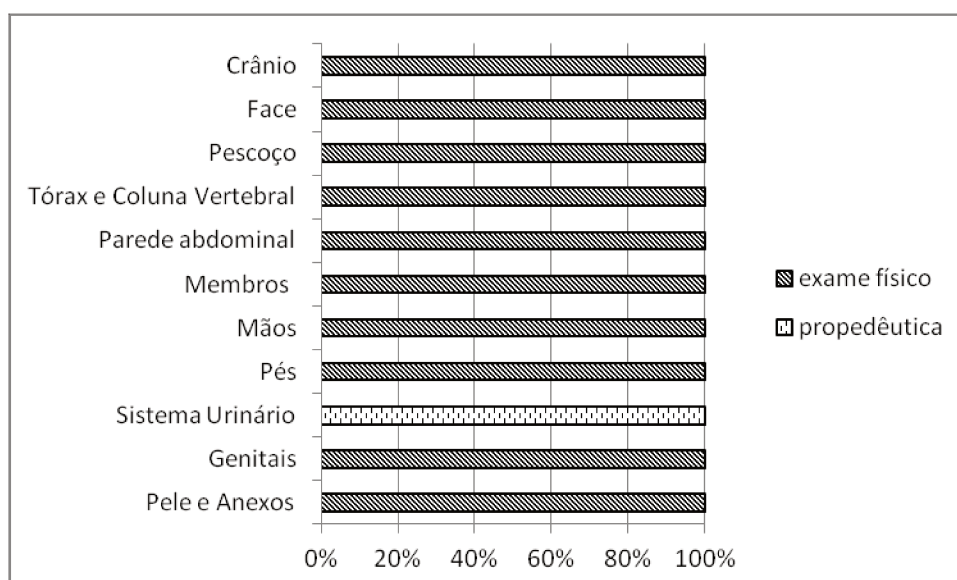
Legenda: Exame físico: defeitos cujo diagnóstico é realizado com exame físico; Propedêutica: defeitos que necessitam de exames complementares para o diagnóstico.

Gráfico 1- Classificação defeitos associados à FP não síndrômica registrados na CranFlow®-BBAC/FO de acordo com necessidade ou não de propedêutica armada para o diagnóstico.



Legenda: Exame físico: defeitos cujo diagnóstico é realizado com exame físico; Propedêutica: defeitos que necessitam de exames complementares para o diagnóstico.

Gráfico 2- Classificação dos defeitos associados à FLP não sindrômica registrados na CranFlow®-BBAC/FO de acordo com necessidade ou não de propedêutica armada para o diagnóstico.



Legenda: Exame físico: defeitos cujo diagnóstico é realizado com exame físico; Propedêutica: defeitos que necessitam de exames complementares para o diagnóstico.

Gráfico 3- Classificação dos defeitos associados à FL não sindrômica registrados na CranFlow®-BBAC/FO de acordo com necessidade ou não de propedêutica armada para o diagnóstico.

5.1.4- Descrição dos casos classificados como FOTS registrados na CranFlow®-BBAC/FO

Dos 245 casos de FOTS, 18 casos (7,35%) apresentavam FL, 114 casos (46,53%) FLP e 113 casos (46,12%) FP. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas quanto à distribuição do tipo de FOTS em relação ao sexo e à presença ou tipo de defeitos associados.

No grupo FOTS 132 casos (53,88%) apresentam comprometimento labial (FL ou FLP), nestes verificou-se predomínio de fenda unilateral (59,85%) sobre fenda bilateral (0,023635) e não houve diferença estatisticamente significativa quanto à lateralidade.

As Tabelas 12 a 18 apresentam os principais sinais *minor* associados às FOTS e os sistemas, órgãos ou regiões anatômicas afetados, por ordem decrescente de frequência de acordo com a topografia da fenda.

Tabela 12- Distribuição dos dez principais sinais *minor* em indivíduos com FP sindrômica registrados na CranFlow®-BBAC/FO (n=625)*

Sinais	(n)	(%)
1. Micrognatia	33	5,28%
2. Fenda palpebral oblíqua superior ou inferior	27	4,32%
3. Pregas epicânticas	25	4,00%
4. Ponte nasal baixa ou larga	18	2,88%
5. Pescoço curto	17	2,72%
6. Orelha de implantação baixa	16	2,56%
7. Orelha dismórfica (em couve-flor, pontuda, achatada no terço superior, outros)	15	2,40%
8. Clinodactilia do 5º dedo (mãos)	12	1,92%
9. Glossoptose	12	1,92%
10. Asas nasais hipoplásicas ou com incisuras / hipoplasia alar	11	1,76%
10. Lábios finos	11	1,76%
10. Retrognatia	11	1,76%

*Na presença de mais de um sinal com a mesma frequência todos foram citados.

Tabela 13- Distribuição dos principais sinais *minor* agrupados por sistemas, órgãos ou regiões anatômicas afetados em indivíduos com FP síndrômica registrados na CranFlow®-BBAC/FO (n=625).

Sistemas, órgãos ou regiões anatômicas afetados	(n)	(%)
Face	343	54,88%
Tórax e Coluna Vertebral	41	6,56%
Pés	40	6,40%
Crânio	40	6,40%
Mãos	39	6,24%
Pele e anexos	36	5,76%
Pescoço	22	3,52%
Membros (exceto mãos e pés)	15	2,40%
Genitais	14	2,24%
Parede abdominal	14	2,24%
Sistema Cardiovascular	12	1,92%
Encéfalo	7	1,12%
Sistema Urinário	1	0,16%
Sistema Gastrointestinal	1	0,16%

Tabela 14- Distribuição dos dez principais sinais *minor* em indivíduos com FLP síndrômica registrados na CranFlow®-BBAC/FO (n=479).

Sinais	(n)	(%)
1. Fenda palpebral oblíqua superior ou inferior	29	6,05%
2. Ponte nasal baixa ou larga	24	5,01%
3. Pregas epicânticas	19	3,97%
4. Orelha de implantação baixa	17	3,55%
5. Clinodactilia do 5º dedo (mãos)	15	3,13%
6. Pescoço curto	15	3,13%
7. Hipertelorismo	14	2,92%
8. Estrabismo (esotropia e exotropia)	12	2,51%
9. Orelha dismórfica	12	2,51%
10. Sinofrismo ou sobrancelhas rarefeitas	11	2,30%

Tabela 15- Distribuição dos principais sinais *minor* agrupados por sistemas, órgãos ou regiões anatômicas afetados em indivíduos com FLP síndrômica registrados na CranFlow®-BBAC/FO (n=479).

Sistemas, órgãos ou regiões anatômicas afetados	(n)	(%)
Face	255	53,24%
Pés	40	8,35%
Mãos	39	8,14%
Pele e anexos	36	7,52%
Crânio	24	5,01%
Tórax e Coluna Vertebral	21	4,38%
Pescoço	17	3,55%
Genitais	16	3,34%
Membros (exceto mãos e pés)	8	1,67%
Parede abdominal	8	1,67%
Sistema Cardiovascular	6	1,25%
Sistema Urinário	4	0,84%
Encéfalo	3	0,63%
Sistema respiratório	2	0,42%

Tabela 16- Distribuição dos dez principais sinais *minor* em indivíduos com FL síndrômica registrados na CranFlow®-BBAC/FO (n=88)*.

Sinais	(n)	(%)
1. Fenda palpebral oblíqua superior ou inferior	4	4,55%
2. Pregas epicânticas	4	4,55%
3. Aumento de espaço entre o hálux e segundo pododáctilo	3	3,41%
4. Deformidades em valgo	3	3,41%
5. Orelha de implantação baixa	3	3,41%
6. Ponte nasal baixa ou larga	3	3,41%
7. Deformidades coluna vertebral (cifose, escoliose, hiperlordose, outros)	2	2,27%
8. Deformidades de esterno (peito escavado ou carinato)	2	2,27%
9. Deformidades posicionais do pé	2	2,27%
10. Estrabismo (esotropia e exotropia)	2	2,27%
10. Fosseta, depressão ou orifício/pit labial	2	2,27%
10. Glossoptose	2	2,27%
10. Hipertelorismo	2	2,27%
10. Manchas mongólicas	2	2,27%
10. Micrognatia	2	2,27%
10. Occipital proeminente	2	2,27%
10. Orelha antevertida	2	2,27%
10. Orelha dismórfica	2	2,27%
10. Prognatia	2	2,27%
10. Ptose palpebral	2	2,27%
10. Sindactilia cutânea de 2° e 3° dedos (pés)	2	2,27%
10. Unhas ausentes, duplicadas, largas, hipoplásicas, hipertróficas, espessadas, hiperconvexas ou com sulco longitudinal	2	2,27%

*Na presença de mais de um sinal com a mesma frequência todos foram citados.

Tabela 17- Distribuição dos dez principais sinais *minor* agrupados por sistemas, órgãos ou regiões anatômicas afetados em indivíduos com FL síndrômica registrados na CranFlow®-BBAC/FO (n=88).

Sistemas, órgãos ou regiões anatômicas afetados	(n)	(%)
Face	37	42,05%
Pés	9	10,23%
Pele e anexos	9	10,23%
Tórax e Coluna Vertebral	8	9,09%
Crânio	7	7,95%
Mãos	5	5,68%
Membros (exceto mãos e pés)	4	4,55%
Genitais	3	3,41%
Sistema Cardiovascular	2	2,27%
Parede abdominal	1	1,14%
Sistema Urinário	1	1,14%
Encéfalo	1	1,14%
Sistema Gastrointestinal	1	1,14%

A Tabela 18 apresenta os principais sistemas, órgãos ou regiões anatômicas afetados, em ordem decrescente de frequência de sinais *minor* de acordo com a topografia das fendas registradas na CranFlow®-BBAC/FO.

Tabela 18- Sistemas, órgãos ou regiões anatômicas afetados, em ordem decrescente de frequência de sinais *minor*, de acordo com a topografia das FOTS registradas na CranFlow®-BBAC/FO.

FP sindrômica	FLP sindrômica	FL sindrômica
Face	Face	Face
Tórax e Coluna Vertebral	Pés	Pés
Crânio	Mãos	Pele e anexos
Pés	Pele e anexos	Tórax e Coluna Vertebral
Mãos	Crânio	Crânio
Pele e anexos	Tórax e Coluna Vertebral	Mãos
Pescoço	Pescoço	Membros (exceto mãos e pés)
Membros (exceto mãos e pés)	Genitais	Genitais
Genitais	Membros (exceto mãos e pés)	Sistema Cardiovascular
Parede abdominal	Parede abdominal	Sistema Urinário
Sistema Cardiovascular	Sistema Cardiovascular	Sistema Gastrointestinal
Encéfalo	Sistema Urinário	Parede abdominal
Sistema Urinário	Encéfalo	Encéfalo
Sistema Gastrointestinal	Sistema respiratório	Sistema respiratório
Sistema respiratório	Sistema Gastrointestinal	Pescoço

As Tabelas 19 a 24 apresentam os dez principais sinais *major* em FOTS e manifestações clínicas, sistemas, órgãos ou regiões anatômicas afetados, por ordem decrescente de frequência de acordo com a topografia das fendas registradas na CranFlow®-BBAC/FO.

Tabela 19- Distribuição dos dez principais sinais *major* em indivíduos com FP sindrômica registrados na CranFlow®-BBAC/FO (n=163).

	Sinais	(n)	(%)
1.	Defeitos do septo interatrial (CIA)	17	10,43%
2.	Microcefalia	14	8,59%
3.	Defeitos do septo interventricular (CIV)	11	6,75%
4.	Forame oval pérvio (quando peso ao nascimento $\geq 2500\text{g}$)	9	5,52%
5.	Sindactilia cutânea com +/- sinostose (mãos)	8	4,91%
6.	Camptodactilia (mãos)	7	4,29%
7.	Persistência de canal arterial (quando peso ao nascimento $\geq 2500\text{g}$)	7	4,29%
8.	Paralisia facial congênita	6	3,68%
9.	Craniossinostose	5	3,07%
10.	Estenose de valva pulmonar	5	3,07%

Tabela 20- Distribuição dos sinais *major* em FOTS agrupados por sistemas, órgãos ou regiões anatômicas afetados por ordem decrescente de frequência na amostra de pacientes com FP (n=163).

Sistemas, órgãos ou regiões anatômicas afetados	(n)	(%)
Sistema Cardiovascular	55	33,74%
Mãos	23	14,11%
Face	20	12,27%
Crânio	19	11,66%
Membros (exceto mãos e pés)	13	7,98%
Genitais	9	5,52%
Pés	8	4,91%
Encéfalo	5	3,07%
Sistema Urinário	3	1,84%
Sistema Gastrointestinal	3	1,84%
Tórax e Coluna Vertebral	2	1,23%
Parede abdominal	2	1,23%
Pele e anexos	1	0,61%

Tabela 21- Distribuição dos dez principais sinais *major* em indivíduos com FLP síndrômica registrados na CranFlow®-BBAC/FO (n=153)*.

Sinais	(n)	(%)
1. Defeitos do septo interatrial (CIA)	19	12,42%
2. Microcefalia	17	11,11%
3. Microftalmia/anoftalmia/criptoftalmia	12	7,84%
4. Defeitos do septo interventricular (CIV)	10	6,54%
5. Sindactilia cutânea com +/- sinostose (exceto sindactilia cutânea de 2° e 3° dedos) (pés)	7	4,58%
6. Persistência de canal arterial (quando peso ao nascimento $\geq 2500\text{g}$)	6	3,92%
7. Sindactilia cutânea com +/- sinostose (mãos)	6	3,92%
8. Blefarofimose (diminuição da abertura palpebral)	4	2,61%
9. Camptodactilia (mãos)	4	2,61%
10. Hidrocefalia (exceto secundária a hemorragia intraventricular)	4	2,61%
10. Nistagmo	4	2,61%
10. Oligodactilia (mãos)	4	2,61%

*Na presença de mais de um sinal com a mesma frequência todos foram citados.

Tabela 22- Distribuição dos sinais *major* em FOTS agrupados por sistemas, órgãos ou regiões anatômicas afetados por ordem decrescente de frequência na amostra de pacientes com FLP síndrômica (n=153).

Sistemas, órgãos ou regiões anatômicas afetados	(n)	(%)
Sistema Cardiovascular	48	31,37%
Face	27	17,65%
Mãos	20	13,07%
Crânio	18	11,76%
Pés	14	9,15%
Encéfalo	8	5,23%
Membros (exceto mãos e pés)	5	3,27%
Genitais	5	3,27%
Tórax e Coluna Vertebral	3	1,96%
Pele e anexos	3	1,96%
Sistema Urinário	2	1,31%

Tabela 23- Distribuição dos dez principais sinais *major* em indivíduos com FL síndrômica registrados na CranFlow®-BBAC/FO (n=21)*.

	Sinais	(n)	(%)
1.	Defeitos do septo interventricular (CIV)	4	19,05%
2.	Sindactilia cutânea com +/- sinostose (exceto sindactilia cutânea de 2° e 3° dedos) (pés)	2	9,52%
3.	Microcefalia	2	9,52%
4.	Forame oval pérvio (quando peso ao nascimento $\geq 2500g$)	2	9,52%
5.	Ausência completa ou parcial de membros	2	9,52%
6.	Sindactilia cutânea com +/- sinostose (mãos)	1	4,76%
7.	Persistência de canal arterial (quando idade gestacional ≥ 37 semanas)	1	4,76%
8.	Oligodactilia (mãos)	1	4,76%
9.	Nariz bífido	1	4,76%
10.	Microftalmia/anoftalmia/criptoftalmia	1	4,76%
10.	Hidronefrose com dilatação de pelve >10 mm	1	4,76%
10.	Defeitos transversos terminais (exceto ectrodactilia) (mãos)	1	4,76%
10.	Crâniossinostose	1	4,76%
10.	Blefarofimose (diminuição da abertura palpebral)	1	4,76%

*Na presença de mais de um sinal com a mesma frequência todos foram citados.

Tabela 24- Distribuição dos sinais *major* em FOTS agrupados por sistemas, órgãos ou regiões anatômicas afetados por ordem decrescente de frequência na amostra de pacientes com FL síndrômica (n=21).

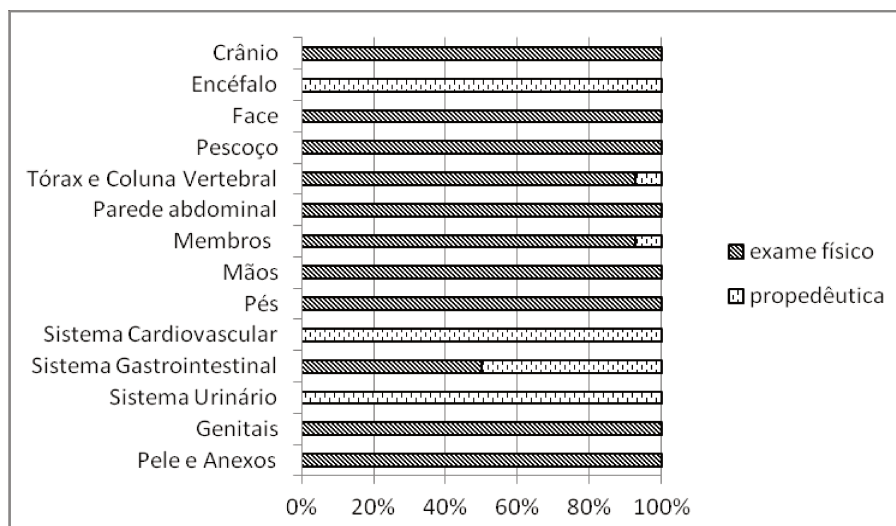
Sistemas, órgãos ou regiões anatômicas afetados	(n)	(%)
Sistema Cardiovascular	7	33,33%
Mãos	3	14,29%
Face	3	14,29%
Crânio	3	14,29%
Pés	2	9,52%
Membros (exceto mãos e pés)	2	9,52%
Sistema Urinário	1	4,76%

A Tabela 25 apresenta os principais sistemas, órgãos ou regiões anatômicas afetados, em ordem decrescente de frequência de sinais *major*, em pacientes com FOTS registrados na CranFlow®-BBAC/FO acordo com a topografia da fenda.

Tabela 25- Sistemas, órgãos ou regiões anatômicas afetados, em ordem decrescente de frequência de sinais *major*, em indivíduos com FOTS, de acordo com os tipos de fenda.

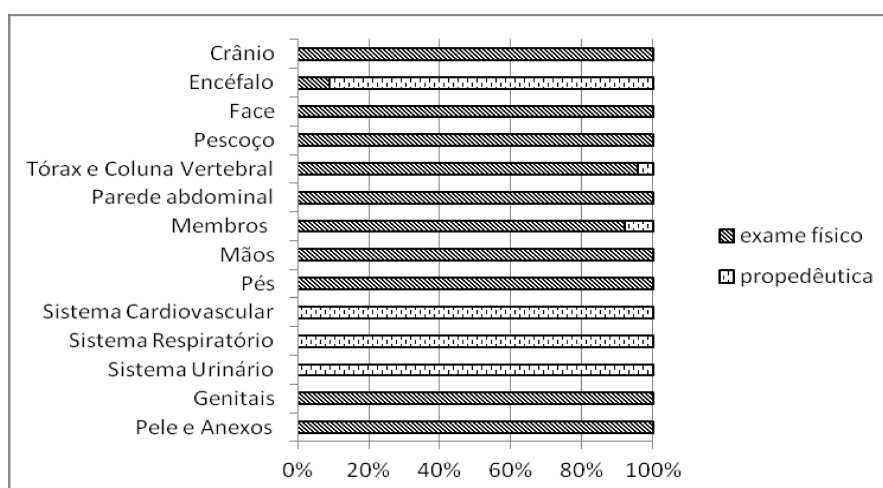
FP sindrômica	FLP sindrômica	FL sindrômica
Sistema Cardiovascular	Sistema Cardiovascular	Sistema Cardiovascular
Mãos	Face	Mãos
Face	Mãos	Face
Crânio	Crânio	Crânio
Membros (exceto mãos e pés)	Pés	Pés
Genitais	Encéfalo	Membros (exceto mãos e pés)
Pés	Genitais	Sistema Urinário
Encéfalo	Membros (exceto mãos e pés)	Tórax e Coluna Vertebral
Sistema Urinário	Tórax e Coluna Vertebral	Sistema respiratório
Sistema Gastrointestinal	Pele e anexos	Genitais
Tórax e Coluna Vertebral	Sistema Urinário	Sistema Gastrointestinal
Parede abdominal	Sistema Gastrointestinal	Pescoço
Pele e anexos	Parede abdominal	Pele e anexos
Sistema respiratório	Sistema respiratório	Parede abdominal
Pescoço	Pescoço	Encéfalo

Nos gráficos 4 a 6 estão classificados os defeitos associados às FOTS registradas na CranFlow®-BBAC/FO de acordo com necessidade ou não de propedêutica armada para o diagnóstico.



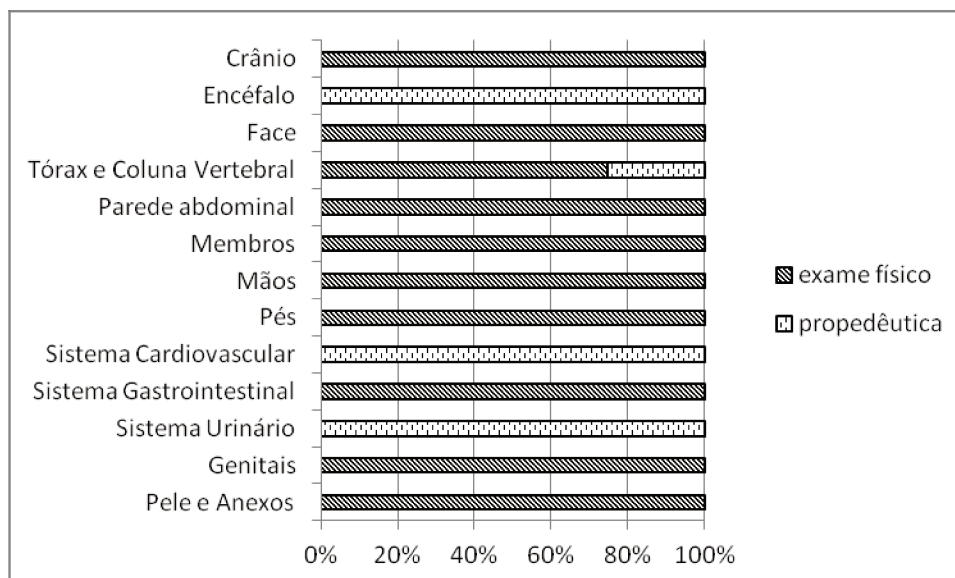
Legenda: Exame físico: defeitos cujo diagnóstico é realizado com exame físico; Propedêutica: defeitos que necessitam de exames complementares para o diagnóstico.

Gráfico 4- Classificação dos defeitos associados à FP sindrômica registrados na CranFlow®-BBAC/FO de acordo com necessidade ou não de propedêutica armada para o diagnóstico.



Legenda: Exame físico: defeitos cujo diagnóstico é realizado com exame físico; Propedêutica: defeitos que necessitam de exames complementares para o diagnóstico.

Gráfico 5- Classificação dos defeitos associados à FLP sindrômica registrados na CranFlow®-BBAC/FO de acordo com necessidade ou não de propedêutica armada para o diagnóstico.



Legenda: Exame físico: defeitos cujo diagnóstico é realizado com exame físico; Propedêutica: defeitos que necessitam de exames complementares para o diagnóstico.

Gráfico 6- Classificação dos defeitos associados à FL síndrômica registrados na CranFlow®-BBAC/FO de acordo com necessidade ou não de propedêutica armada para o diagnóstico.

5.2- Revisão anomalias associadas à FOTS descritas em bases *on line* de apoio diagnóstico em dismorfologia

Foram identificados na HPO/OMIM 423 registros de síndromes com a presença de FOT. Na Tabela 26 apresenta-se a distribuição dos padrões de herança, conforme classificação HPO/OMIM, das síndromes associadas pela topografia da fenda.

Tabela 26- Distribuição dos padrões de herança das síndromes associadas pela topografia da fenda identificadas na HPO/OMIM (n=423)².

Padrão de herança	FP (n=351)		FLP (n=122)		FL (n=131)	
	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)
Autossômico Recessivo	164	47%	53	43%	60	46%
Autossômico Dominante	149	42%	53	43%	55	42%
Provável herança ligada ao X	11	3%	5	4%	6	5%
Ligada ao X recessivo	15	4%	5	4%	5	4%
Ligada ao X dominante	12	3%	6	5%	5	4%

As Tabelas 27 a 32 apresentam os principais³ sinais *minor*, identificados na HPO/OMIM, presentes em FP, FLP e FL respectivamente.

Tabela 27- Distribuição dos dez principais sinais *minor* em FP síndrômica identificadas na HPO/OMIM (n=9583).

Sinais		(n) [#]	(%)
1.	Micrognatia	183	1,91%
2.	Baixa estatura	163	1,70%
3.	Hipertelorismo	157	1,64%
4.	Criptorquidia	136	1,42%
5.	Escoliose	113	1,18%
6.	Hipoplasia malar	105	1,10%
7.	Implantação baixa das orelhas	99	1,03%
8.	Orelhas baixas e rodadas posteriormente	96	1,00%
9.	Ponte nasal baixa	81	0,85%
10.	Fissuras palpebrais oblíquas para baixo	80	0,83%

[#]n: número de síndromes cujos sinais estão relacionados

² Uma síndrome pode estar relacionada a mais de um tipo de topografia de fenda.

³A lista completa dos sinais identificados da HPO/OMIM está disponível no Anexo 06

Tabela 28- Distribuição dos principais sinais *minor* por: manifestações clínicas, sistemas, órgãos ou regiões anatômicas afetados em FP síndrômica identificados na HPO/OMIM (n=9583).

Manifestações clínicas, sistemas, órgãos ou regiões anatômicas afetados	(n)[#]	(%)
Face	3709	38,70%
Tórax e Coluna Vertebral	934	9,75%
Membros (exceto mãos e pés)	624	6,51%
Pele e anexos	553	5,77%
Mãos	531	5,54%
Crânio	439	4,58%
Genitais	398	4,15%
Pés	357	3,73%
Sistema Urinário	318	3,32%
Sistema Musculoesquelético	309	3,22%
Encéfalo	298	3,11%
Sistema Cardiovascular	254	2,65%
Alteração de crescimento	230	2,40%
Pescoço	163	1,70%
Sistema Gastrointestinal	142	1,48%
Sistema respiratório	129	1,35%
Parede abdominal	88	0,92%
Neurológico	43	0,45%
Outros	19	0,20%
Alteração de voz	17	0,18%
Alterações comportamentais e/ou psiquiátricas	8	0,08%
Alteração neonatal	5	0,05%
Outra-funcional	5	0,05%
Alterações endocrinológicas/Metabólicas	3	0,03%
Dificuldade visual	3	0,03%
Problemas gestacionais	2	0,02%
Alteração auditiva	1	0,01%
Sistema imunológico	1	0,01%

[#]n: número de síndromes cujos sinais estão relacionados

Tabela 29- Distribuição dos dez principais sinais *minor* em FLP sindrômica identificados na HPO/OMIM (n=3458).

	Sinais	(n)[#]	(%)
1.	Hipertelorismo	59	1,71%
2.	Baixa estatura	52	1,50%
3.	Criptorquidia	52	1,50%
4.	Micrognatia	48	1,39%
5.	Escoliose	40	1,16%
6.	Estrabismo	31	0,90%
7.	Fissuras palpebrais oblíquas para baixo	31	0,90%
8.	Ponte nasal larga	31	0,90%
9.	Implantação baixa das orelhas	29	0,84%
10.	Orelhas baixas e rodadas posteriormente	29	0,84%

[#]n: número de síndromes cujos sinais estão relacionados

Tabela 30- Distribuição dos principais sinais *minor* por: manifestações clínicas, sistemas, órgãos ou regiões anatômicas em FLP síndrômica identificados na HPO/OMIM (n=3458)

Manifestações clínicas, sistemas, órgãos ou regiões anatômicas afetados	(n)[#]	(%)
Face	1307	37,80%
Tórax e Coluna Vertebral	308	8,91%
Pele e anexos	257	7,43%
Mãos	186	5,38%
Genitais	175	5,06%
Membros (exceto mãos e pés)	160	4,63%
Sistema Urinário	157	4,54%
Crânio	135	3,90%
Encéfalo	135	3,90%
Pés	115	3,33%
Sistema Cardiovascular	93	2,69%
Alteração de crescimento	83	2,40%
Sistema Músculo-esquelético	82	2,37%
Sistema Gastrointestinal	67	1,94%
Sistema respiratório	65	1,88%
Pescoço	60	1,74%
Parede abdominal	32	0,93%
Neurológico	15	0,43%
Alteração de voz	10	0,29%
Outros	8	0,23%
Alterações comportamentais e/ou psiquiátricas	3	0,09%
Dificuldade visual	2	0,06%
Alteração auditiva	1	0,03%
Alteração neonatal	1	0,03%
Sistema imunológico	1	0,03%

[#]n: número de síndromes cujos sinais estão relacionados

Tabela 31- Distribuição dos dez principais sinais *minor* em FL sindrômica identificados na HPO/OMIM (n=3626)*.

	Sinais	(n)[#]	(%)
1.	Hipertelorismo	61	1,68%
2.	Criptorquidia	58	1,60%
3.	Baixa estatura	55	1,52%
4.	Micrognatia	50	1,38%
5.	Escoliose	42	1,16%
6.	Estrabismo	35	0,97%
7.	Ponte nasal larga	32	0,88%
8.	Orelhas baixas e rodadas posteriormente	30	0,83%
9.	Fissuras palpebrais oblíquas para baixo	30	0,83%
10.	Pescoço curto	29	0,80%
10.	Implantação baixa das orelhas	29	0,80%
10.	Hipoplasia malar	29	0,80%

*Na presença de mais de um sinal com a mesma frequência todos foram citados.

[#]**n:** número de síndromes cujos sinais estão relacionados.

Tabela 32- Distribuição dos principais sinais *minor* por: manifestações clínicas, sistemas, órgãos ou regiões anatômicas em FL sindrômica identificados na HPO/OMIM (n=3626).

Manifestações clínicas, sistemas, órgãos ou regiões anatômicas afetados	(n)[#]	(%)
Face	1351	37,26%
Tórax e Coluna Vertebral	329	9,07%
Pele e anexos	291	8,03%
Mãos	198	5,46%
Genitais	183	5,05%
Membros (exceto mãos e pés)	174	4,80%
Sistema Urinário	164	4,52%
Crânio	139	3,83%
Encéfalo	133	3,67%
Pés	113	3,12%
Sistema Cardiovascular	98	2,70%
Sistema Musculoesquelético	89	2,45%
Alteração de crescimento	86	2,37%
Sistema respiratório	68	1,88%
Pescoço	66	1,82%
Sistema Gastrointestinal	64	1,77%
Parede abdominal	34	0,94%
Neurológico	14	0,39%
Alteração de voz	12	0,33%
Outros	9	0,25%
Alterações comportamentais e/ou psiquiátricas	3	0,08%
Alteração neonatal	2	0,06%
Alterações endocrinológicas/Metabólicas	2	0,06%
Dificuldade visual	2	0,06%
Alteração auditiva	1	0,03%
Sistema imunológico	1	0,03%

[#]n: número de síndromes cujos sinais estão relacionados

A Tabela 33 apresenta as manifestações clínicas, sistemas, órgãos ou regiões anatômicas afetados, em ordem decrescente de frequência dos sinais *minor* de acordo com o tipo de fenda.

Tabela 33- Manifestações clínicas, sistemas, órgãos ou regiões anatômicas afetados, em ordem decrescente de frequência dos sinais *minor* de acordo com os tipos de fenda.

FP	FLP	FL
Face	Face	Face
Tórax e Coluna Vertebral	Tórax e Coluna Vertebral	Tórax e Coluna Vertebral
Membros (exceto mãos e pés)	Pele e anexos	Pele e anexos
Pele e anexos	Mãos	Mãos
Mãos	Genitais	Genitais
Crânio	Membros (exceto mãos e pés)	Membros (exceto mãos e pés)
Genitais	Sistema Urinário	Sistema Urinário
Pés	Crânio	Crânio
Sistema Urinário	Encéfalo	Encéfalo
Sistema Musculoesquelético	Pés	Pés
Encéfalo	Sistema Cardiovascular	Sistema Cardiovascular
Sistema Cardiovascular	Alteração de crescimento	Sistema Musculoesquelético
Alteração de crescimento	Sistema Músculo-esquelético	Alteração de crescimento
Pescoço	Sistema Gastrointestinal	Sistema respiratório
Sistema Gastrointestinal	Sistema respiratório	Pescoço
Sistema respiratório	Pescoço	Sistema Gastrointestinal
Parede abdominal	Parede abdominal	Parede abdominal
Neurológico	Neurológico	Neurológico
Outros	Alteração de voz	Alteração de voz
Alteração de voz	outros	outros
Alterações comportamentais e/ou psiquiátricas	Alterações comportamentais e/ou psiquiátricas	alterações comportamentais e/ou psiquiátricas
Alteração neonatal	Dificuldade visual	Alteração neonatal

FP	FLP	FL
Outra-funcional	Alteração auditiva	Alterações endocrinológicas/Metabólicas
Alterações endocrinológicas/Metabólicas	Alteração neonatal	Dificuldade visual
Dificuldade visual	Sistema imunológico	Alteração auditiva
Problemas gestacionais		Sistema imunológico
Alteração auditiva		
Sistema imunológico		

As Tabelas 34 a 39 apresentam os principais sinais *major* em indivíduos com FP, FLP e FL respectivamente.

Tabela 34- Distribuição dos dez principais sinais *major* associados a pacientes com FP (n=3316).

Sinais	(n) [#]	(%)
1. Microcefalia	127	3,83%
2. Comprometimento cognitivo ¹	125	3,77%
3. Deficiência intelectual ²	118	3,56%
4. Hipotonia muscular ³	90	2,71%
5. Atraso no desenvolvimento global ⁴	87	2,62%
6. Defeito do septo ventricular	86	2,59%
7. Deficiência auditiva	70	2,11%
8. Defeito do septo atrial	63	1,90%
9. Blefarofimose	58	1,75%
10. Microftalmia	54	1,63%

¹HP:0100543; ²HP:0001249; ³HP:0001252; ⁴HP:0001263

[#]n: número de síndromes cujos sinais estão relacionados

Tabela 35- Distribuição dos principais sinais *major* por: manifestações clínicas, sistemas, órgãos ou regiões anatômicas afetados em indivíduos com FP sindrômica identificados na HPO/OMIM (n=3316).

Manifestações clínicas, sistemas, órgãos ou regiões anatômicas afetados	(n)[#]	(%)
Neurológico	597	18,00%
Face	509	15,35%
Mãos	329	9,92%
Sistema Cardiovascular	322	9,71%
Membros (exceto mãos e pés)	259	7,81%
Encéfalo	242	7,30%
Crânio	182	5,49%
Pés	118	3,56%
Sistema Gastrointestinal	117	3,53%
Alterações comportamentais e/ou psiquiátricas	102	3,08%
Genitais	97	2,93%
Alteração auditiva	87	2,62%
Parede abdominal	75	2,26%
Sistema respiratório	63	1,90%
Sistema Musculoesquelético	53	1,60%
Sistema Urinário	45	1,36%
Tórax e Coluna Vertebral	42	1,27%
Dificuldade visual	31	0,93%
Pele e anexos	14	0,42%
Pescoço	8	0,24%
Problemas gestacionais	8	0,24%
Alteração de crescimento	7	0,21%
Alteração neonatal	6	0,18%
Neoplasia	3	0,09%

[#]n: número de síndromes cujos sinais estão relacionados

Tabela 36- Distribuição dos dez principais sinais *major* em indivíduos com FLP sindrômica identificados na HPO/OMIM (n=1366)*.

	Sinais	(n)[#]	(%)
1.	Comprometimento cognitivo	50	3,66%
2.	Deficiência intelectual	49	3,66%
3.	Microcefalia	49	3,66%
4.	Defeito do septo ventricular	37	3,66%
5.	Atraso no desenvolvimento global	31	3,66%
6.	Microftalmia	31	3,66%
7.	Defeito do septo atrial	26	3,66%
8.	Sindactilia dedos das mãos	24	3,66%
9.	Blefarofimose	23	3,66%
10.	Catarata	23	3,66%
10.	Deficiência auditiva	23	3,66%
10.	Sindactilia dedos dos pés	23	3,66%

*Na presença de mais de um sinal com a mesma frequência todos foram citados.

[#]**n:** número de síndromes cujos sinais estão relacionados

Tabela 37- Distribuição dos principais sinais *major* por: manifestações clínicas, sistemas, órgãos ou regiões anatômicas afetados em indivíduos com FLP sindrômica identificados na HPO/OMIM (n=1366).

Manifestações clínicas, sistemas, órgãos ou regiões anatômicas afetados	(n)[#]	(%)
Face	224	16,40%
Neurológico	222	16,25%
Sistema Cardiovascular	145	10,61%
Mãos	134	9,81%
Encéfalo	125	9,15%
Membros (exceto mãos e pés)	74	5,42%
Sistema Gastrointestinal	65	4,76%
Crânio	60	4,39%
Pés	54	3,95%
Alterações comportamentais e/ou psiquiátricas	43	3,15%
Genitais	42	3,07%
Alteração auditiva	30	2,20%
Parede abdominal	29	2,12%
Sistema respiratório	27	1,98%
Sistema Urinário	25	1,83%
Sistema Músculo-esquelético	25	1,83%
Tórax e Coluna Vertebral	20	1,46%
Dificuldade visual	11	0,81%
Pele e anexos	5	0,37%
Alteração neonatal	3	0,22%
Pescoço	2	0,15%
Neoplasia	1	0,07%

[#]n: número de síndromes cujos sinais estão relacionados

Tabela 38- Distribuição dos dez principais sinais *major* em indivíduos com FL síndrômica identificados na HPO/OMIM (n=1397)*.

	Sinais	(n)[#]	(%)
1.	Deficiência intelectual	52	3,72%
2.	Comprometimento cognitivo	51	3,65%
3.	Microcefalia	50	3,58%
4.	Defeito do septo ventricular	38	2,72%
5.	Atraso no desenvolvimento global	32	2,29%
6.	Microftalmia	30	2,15%
7.	Defeito do septo atrial	26	1,86%
8.	Catarata	24	1,72%
9.	Deficiência auditiva	24	1,72%
10.	Blefarofimose	23	1,65%
10.	Sindactilia dedos das mãos	23	3,72%

*Na presença de mais de um sinal com a mesma frequência todos foram citados.

[#]**n:** número de síndromes cujos sinais estão relacionados.

Tabela 39- Distribuição dos principais sinais *major* por: manifestações clínicas, sistemas, órgãos ou regiões anatômicas em indivíduos com FL sindrômica identificados na HPO/OMIM (n=1397).

Manifestações clínicas, sistemas, órgãos ou regiões anatômicas afetados	(n)[#]	(%)
Neurológico	231	16,54%
Face	221	15,82%
Sistema Cardiovascular	151	10,81%
Mãos	133	9,52%
Encéfalo	123	8,80%
Membros (exceto mãos e pés)	86	6,16%
Sistema Gastrointestinal	67	4,80%
Crânio	62	4,44%
Pés	53	3,79%
Alterações comportamentais e/ou psiquiátricas	46	3,29%
Genitais	41	2,93%
Alteração auditiva	31	2,22%
Sistema respiratório	30	2,15%
Parede abdominal	29	2,08%
Sistema Urinário	26	1,86%
Sistema Musculoesquelético	23	1,65%
Tórax e Coluna Vertebral	19	1,36%
Dificuldade visual	13	0,93%
Pele e anexos	4	0,29%
Alteração neonatal	3	0,21%
Genitália	2	0,14%
Pescoço	2	0,14%
Neoplasia	1	0,07%

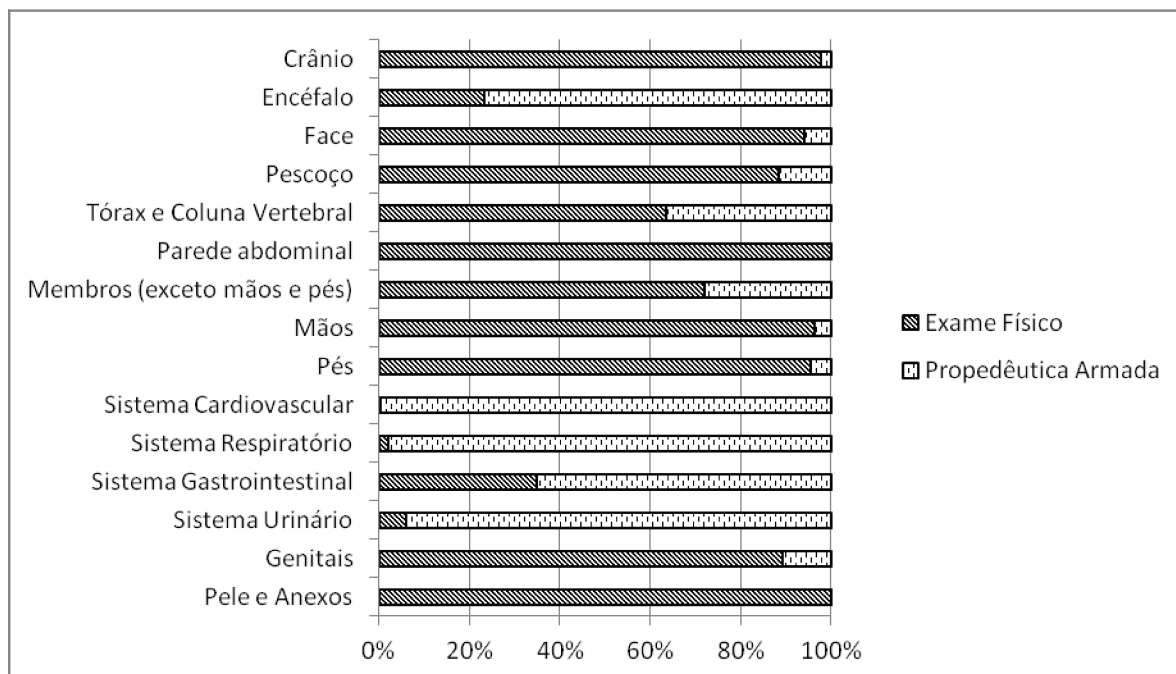
[#]n: número de síndromes cujos sinais estão relacionados.

A tabela 40 apresenta os sistemas, órgãos ou regiões anatômicas afetados, em ordem decrescente de frequência dos sinais *major* acordo com o tipo de fenda.

Tabela 40- Manifestações clínicas, sistemas, órgãos ou regiões anatômicas afetados, em ordem decrescente de frequência dos sinais *major* de acordo com os tipos de fenda.

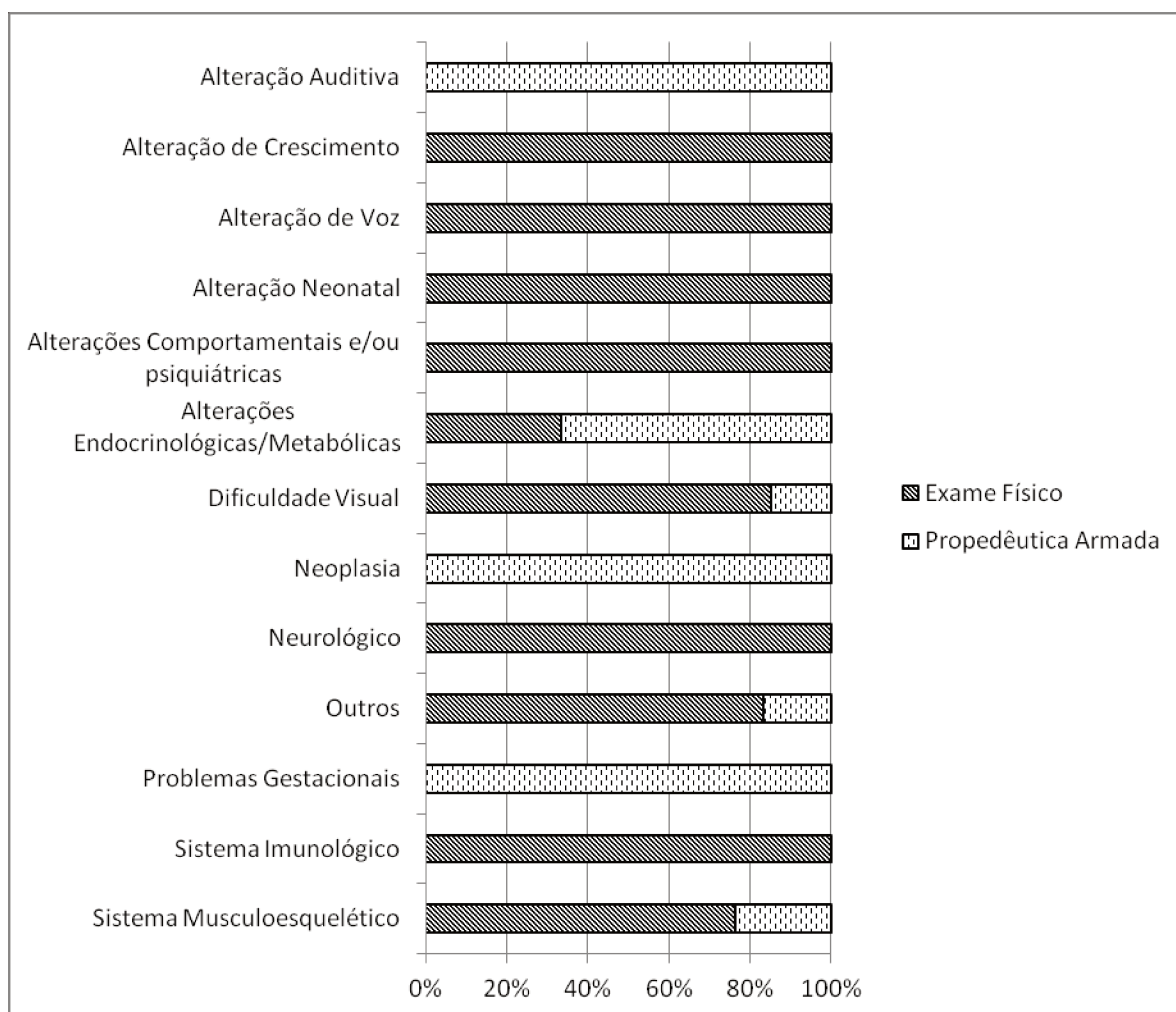
FP	FLP	FL
Neurológico	Face	Neurológico
Face	Neurológico	Face
Mãos	Sistema Cardiovascular	Sistema Cardiovascular
Sistema Cardiovascular	Mãos	Mãos
Membros (exceto mãos e pés)	Encéfalo	Encéfalo
Encéfalo	Membros (exceto mãos e pés)	Membros (exceto mãos e pés)
Crânio	Sistema Gastrointestinal	Sistema Gastrointestinal
Pés	Crânio	Crânio
Sistema Gastrointestinal	Pés	Pés
Alterações comportamentais e/ou psiquiátricas	Alterações comportamentais e/ou psiquiátricas	Alterações comportamentais e/ou psiquiátricas
Genitais	Genitais	Genitais
Alteração auditiva	Alteração auditiva	Alteração auditiva
Parede abdominal	Parede abdominal	Sistema respiratório
Sistema respiratório	Sistema respiratório	Parede abdominal
Sistema Musculoesquelético	Sistema Urinário	Sistema Urinário
Sistema Urinário	Sistema Músculo-esquelético	Sistema Musculoesquelético
Tórax e Coluna Vertebral	Tórax e Coluna Vertebral	Tórax e Coluna Vertebral
Dificuldade visual	Dificuldade visual	Dificuldade visual
Pele e anexos	Pele e anexos	Pele e anexos
Pescoço	Alteração neonatal	Alteração neonatal
Problemas gestacionais	Pescoço	Genitália
Alteração de crescimento	Neoplasia	Pescoço
Alteração neonatal		Neoplasia
Neoplasia		

Nos gráficos 7 a 12 estão classificados os defeitos associados às FOTS registradas na HPO/OMIM de acordo com necessidade ou não de propedêutica armada para o diagnóstico.



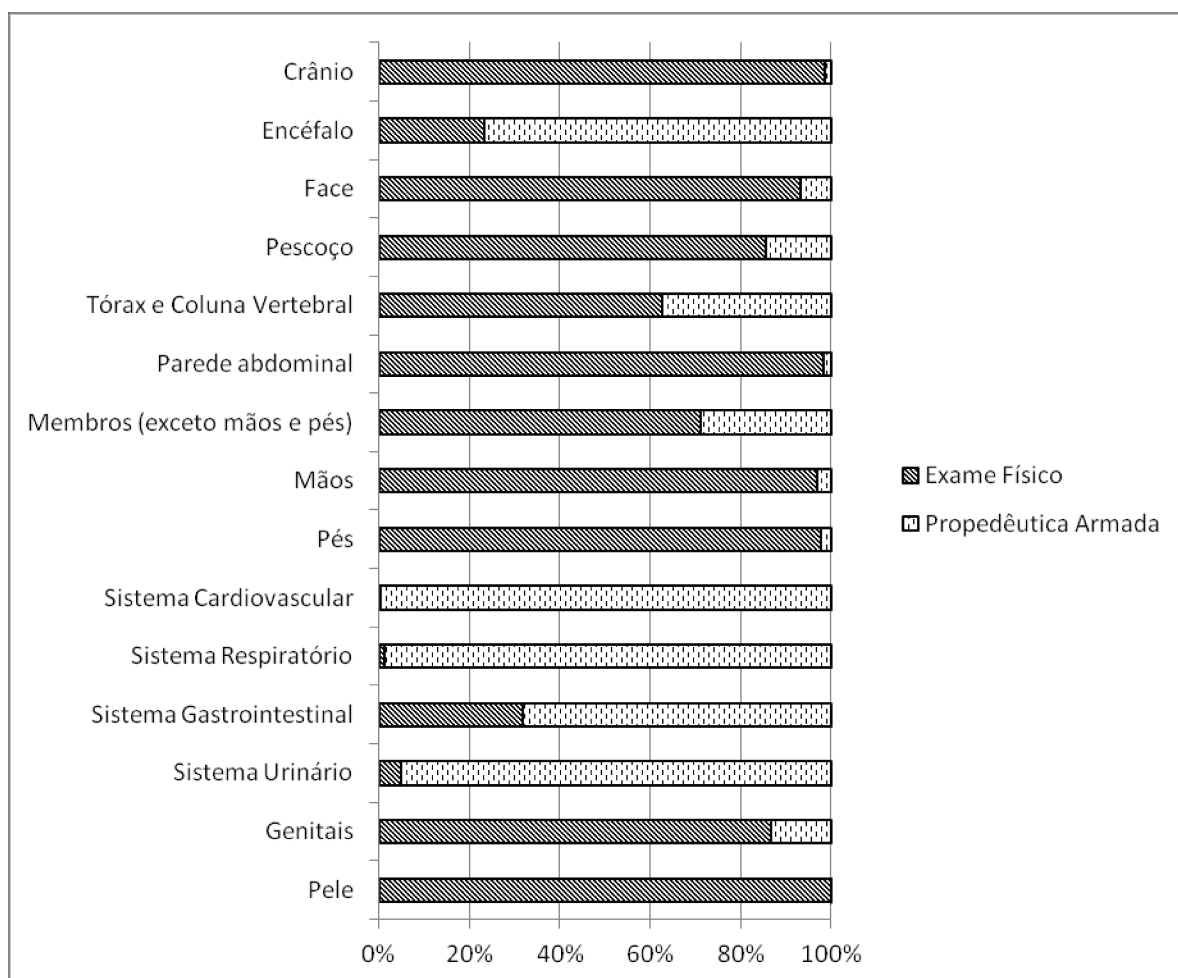
Legenda: Exame físico: defeitos cujo diagnóstico é realizado com exame físico; Propedêutica: defeitos que necessitam de exames complementares para o diagnóstico.

Gráfico 7- Classificação de defeitos congênitos em FP sindrômica identificados na HPO/OMIM, de acordo com necessidade ou não de propedêutica armada para o diagnóstico.



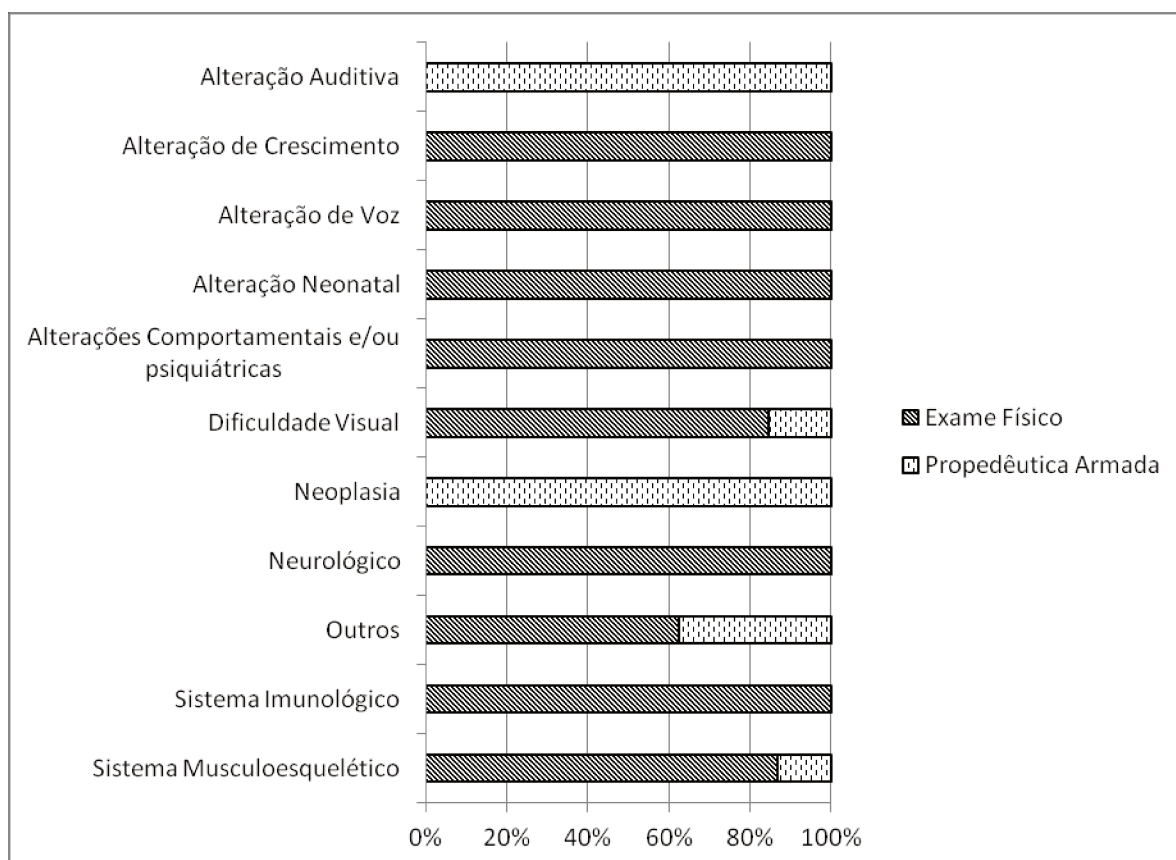
Legenda: Exame físico: defeitos cujo diagnóstico é realizado com exame físico; Propedêutica: defeitos que necessitam de exames complementares para o diagnóstico.

Gráfico 8- Classificação de outras manifestações em FP sindrômica identificados na HPO/OMIM, de acordo com necessidade ou não de propedêutica armada para o diagnóstico.



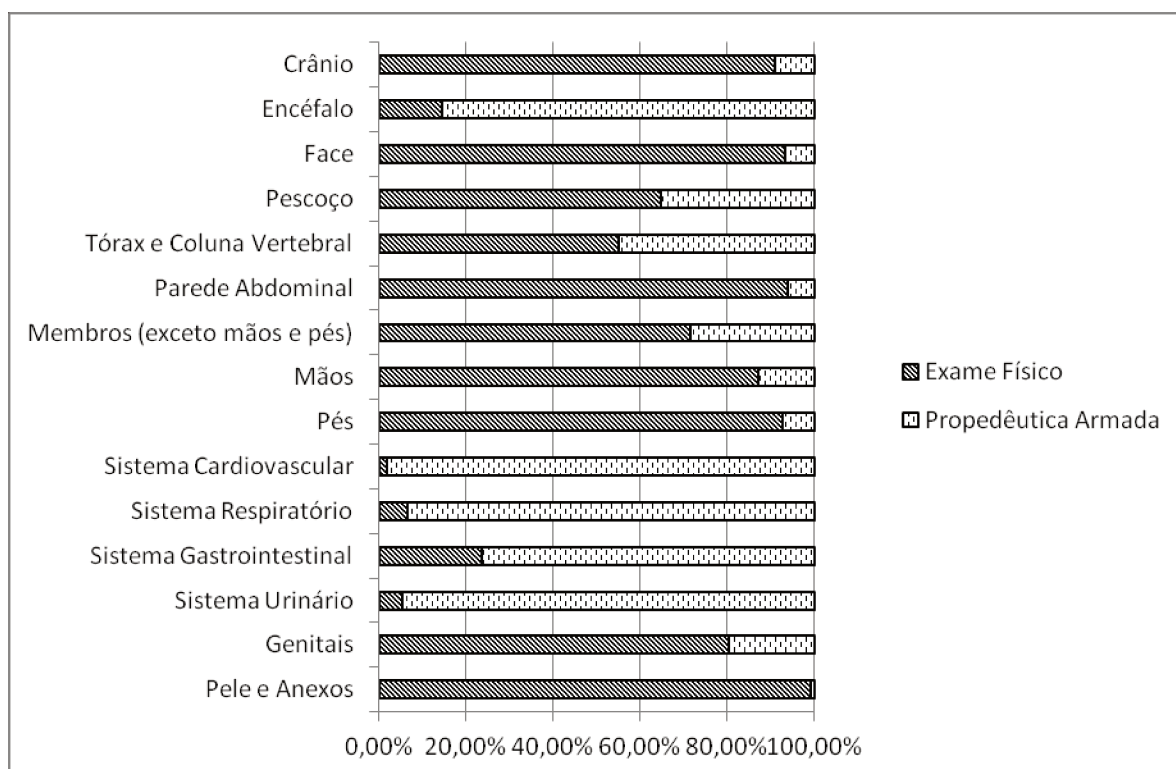
Legenda: Exame físico: defeitos cujo diagnóstico é realizado com exame físico; Propedêutica: defeitos que necessitam de exames complementares para o diagnóstico.

Gráfico 9- Classificação de defeitos congênitos em FLP sindrômica identificados na HPO/OMIM, de acordo com necessidade ou não de propedêutica armada para o diagnóstico.



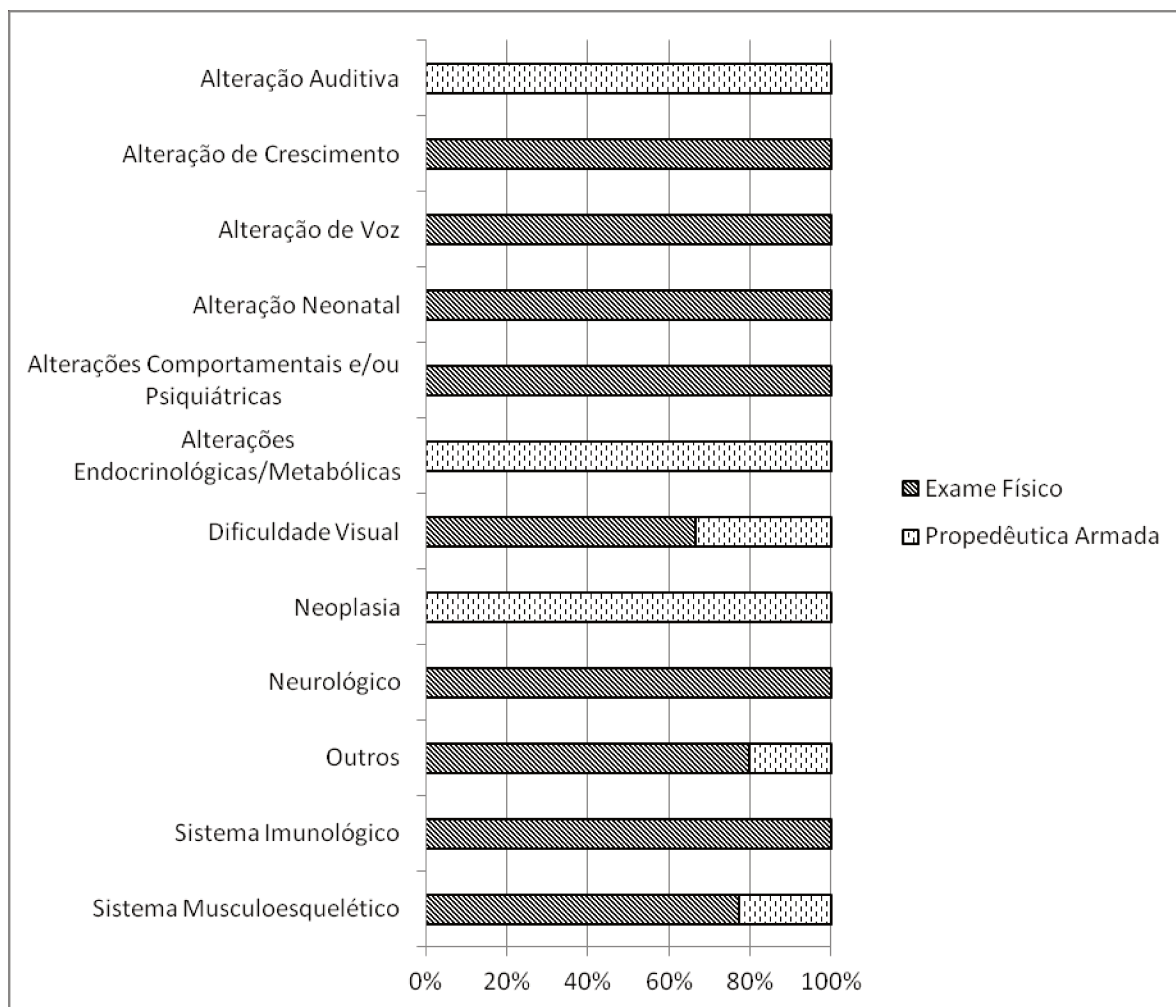
Legenda: Exame físico: defeitos cujo diagnóstico é realizado com exame físico; Propedêutica: defeitos que necessitam de exames complementares para o diagnóstico.

Gráfico 10- Classificação de outras manifestações em FLP sindrômica identificados na HPO/OMIM, de acordo com necessidade ou não de propedêutica armada para o diagnóstico.



Legenda: Exame físico: defeitos cujo diagnóstico é realizado com exame físico; Propedêutica: defeitos que necessitam de exames complementares para o diagnóstico.

Gráfico 11- Classificação de defeitos congênitos em FL sindrômica identificados na HPO/OMIM, de acordo com necessidade ou não de propedêutica armada para o diagnóstico.



Legenda: Exame físico: defeitos cujo diagnóstico é realizado com exame físico; Propedêutica: defeitos que necessitam de exames complementares para o diagnóstico.

Gráfico 12- Classificação de outras manifestações em FL sindrômica identificados na HPO/OMIM, de acordo com necessidade ou não de propedêutica armada para o diagnóstico.

5.3- Sinais dismórficos de alerta para a suspeição de FOTS

Nas tabelas 41 a 43 estão classificados os principais sinais identificados em FOTS por manifestações clínicas, sistemas, órgãos ou regiões anatômicas afetados em ordem decrescente de frequência dos defeitos cujos diagnósticos são realizados durante o exame físico, após combinação de informações entre a CranFlow®/BBAC/FO e a HPO/OMIM.

Tabela 41- Distribuição dos principais defeitos em FP sindrômica por manifestações clínicas, sistemas, órgãos ou regiões anatômicas afetados em ordem decrescente de frequência dos defeitos cujos diagnósticos são realizados em exame físico* na CranFlow®/BBAC/FO e HPO/OMIM.

Manifestações clínicas, sistemas, órgãos ou regiões anatômicas	CranFlow®/BBAC/FO	HPO/OMIM
Crânio		
	Microcefalia	Microcefalia
	Frontal abaulado	Frontal abaulado
	Occipital proeminente	Braquicefalia
	Deformidades do crânio sem sinostose	Macrocefalia
	Craniossinostose	Craniosinostose
Encéfalo		
		Hidrocefalia
		Encefalocele
		Holoprosencefalia
		Anencefalia
		Encefalocele occipital
Face		
	Micrognatia	Micrognatia
	Fenda palpebral oblíqua superior ou inferior	Hipertelorismo
	Pregas epicânticas	Hipoplasia malar
	Ponte nasal baixa ou larga	Implantação baixa das orelhas
	Orelha de implantação baixa	Orelhas baixas e rodadas posteriormente
Pescoço		
	Pescoço curto	Pescoço curto
	Prega nugal/Pterígio	Pescoço alado
	Seio, fístula ou cisto de arco branquial	Pele redundante no pescoço
	Torcicolo	Higroma cístico
		Pescoço largo

Manifestações clínicas, sistemas, órgãos ou regiões anatômicas	CranFlow®/BBAC/FO	HPO/OMIM
Tórax e Coluna Vertebral		
	Deformidades da coluna vertebral (cifose, escoliose, hiperlordose.)	Escoliose
	Deformidades de esterno (peito escavado ou carinato)	Peito escavado
	Hipertelorismo mamilar	Cifose
	Fóvea em região sacral ou coccígea	Peito estreito
	Mamilos de implantação baixa	Peito carenado
Parede abdominal		
	Anomalia de umbigo, implantação umbilical baixa ou hérnia umbilical	Hérnia inguinal
	Hérnia inguinal em meninos	Hérnia umbilical
	Diástase de retos abdominais	Onfalocele
	Hérnia inguinal em meninas (quando peso ao nascimento ≥ 2500 g)	Hérnia da parede abdominal
	Onfalocele	Diástase de retos abdominais Hipoplasia/aplasia da musculatura da parede abdominal
Membros (exceto mãos e pés)		
	Hiperextensibilidade das articulações	Limitação da mobilidade articular
	Ausência completa ou parcial de membros	Micromelia
	Luxação congênita de quadril	Hipermobilidade articular
	Artrogripose	Luxação do quadril
	Assimetria entre membros	Alteração dos ossos do quadril

Manifestações clínicas, sistemas, órgãos ou regiões anatômicas	CranFlow®/BBAC/FO	HPO/OMIM
Mãos		
	Clinodactilia do 5º dedo (mãos)	Clinodactilia do quinto dedo
	Pregas palmares/interfalangeanas extras ou ausentes	sindactilia dedos das mãos
	Sindactilia cutânea com +/- sinostose (mãos)	Polidactilia pós-axial da mão
	Camptodactilia (mãos)	Camptodactilia de dedo da mão
	Prega palmar única	Prega palmar transversal única
Pés		
	Deformidades posicionais do pé	Pé torto equinovaro
	Clinodactilia (pés)	sindactilia dedos dos pés
	Dedos encurtados (pés)	Pés tortos
	Sindactilia cutânea de 2º e 3º dedos (pés)	Pés planos
	Aumento de espaço entre o hálux e segundo pododáctilo	Aumento da distância entre o hálux e o segundo pododactilo
	Desvio ou sobreposição dos dedos (pés)	
Sistema Cardiovascular		
		Varizes
Sistema respiratório		
		Obstrução das vias aéreas superiores
		Estridor laríngeo congênito
		Pneumotórax
Sistema Gastrointestinal		
	Ânus imperfurado	Atresia anal
	Estenose/atresia anal/outras alterações de ânus (exceto ânus imperfurado)	Hepatomegalia
		Ânus ectópico
		Esplenomegalia

Manifestações clínicas, sistemas, órgãos ou regiões anatômicas	CranFlow®/BBAC/FO	HPO/OMIM
Sistema Gastrointestinal		
		Ânus anteriorizado Estenose anal
Sistema Urinário		
		Fístula urogenital
Genitais		
	Criptorquidia persistente após 2 anos de idade	Criptorquidia
	Ambiguidade genital	Hipospadia
	Hipoplasia de grandes lábios	Micropênis
	Cordee	Deslocamento do meato uretral externo
	Criptorquidia (quando peso ao nascimento <2500g ou idade <2 anos)	Hipoplasia do pênis
	Fimose	Criptorquidia
	Micropênis (mensurado)	
Pele e anexos		
	Lanugo excessivo ou persistente ou hipertricose	Alterações das unhas das mãos
	Manchas café-com-leite	Cabelos com baixa implantação na nuca
	Cabelos com baixa implantação na nuca	Cabelos rarefeitos
	Hemangioma Plano em região de nuca	Quantidade anormal do cabelo
	Unhas ausentes, duplicadas, largas, hipoplásicas, hipertróficas, espessadas, hiperconvexas ou com sulco longitudinal	Hipoidrose Unha pequena

*Na presença de mais de um sinal com a mesma frequência todos foram citados.

Tabela 42- Distribuição dos principais defeitos em FLP sindrômica por manifestações clínicas, sistemas, órgãos ou regiões anatômicas afetados em ordem decrescente de frequência dos defeitos cujos diagnósticos são realizados em exame físico* na CranFlow®/BBAC/FO e HPO/OMIM

Manifestações clínicas, sistemas, órgãos ou regiões anatômicas	CranFlow®/BBAC/FO	HPO/OMIM
Crânio		
	Microcefalia	Microcefalia
	Frontal abaulado	Frontal abaulado
	Occipital plano	Braquicefalia
	Assimetria sem sinostose	Frontal largo
	Diâmetro bifrontal diminuído	Frontal proeminente
Encéfalo		
	Encefalocelos	Hidrocefalia
		Encefalocelo
		Holoprosencefalia
		Encefalocelo occipital
		Anencefalia
Face		
	Fenda palpebral oblíqua superior ou inferior	Hipertelorismo
	Ponte nasal baixa ou larga	Micrognatia
	Pregas epicânticas	Estrabismo
	Orelha de implantação baixa	Microftalmia
	Hipertelorismo	Fissuras palpebrais oblíquas para baixo
		Ponte nasal larga
Pescoço		
	Pescoço curto	Pescoço curto
	Pele redundante	Pescoço alado
		Higroma cístico
		Alterações do pescoço
		Anomalia branquial
		Pele redundante no pescoço
		Pescoço largo
Tórax e Coluna Vertebral		
	Fóvea (cova) em região sacral ou coccígea	Escoliose
	Deformidades coluna vertebral (cifose, escoliose, hiperlordose.)	Peito escavado
	Deformidades de esterno (peito escavado ou carinato)	Mamilo supranumerário

Manifestações clínicas, sistemas, órgãos ou regiões anatômicas	CranFlow®/BBAC/FO	HPO/OMIM
Tórax e Coluna Vertebral		
	Mamilo pequeno, hipoplásico, ausente	Anomalia de Sprengel
	Mamilo acessório	Hipertelorismo mamilar
	Mamilos de implantação baixa	
Parede abdominal		
	Anomalia de umbigo, implantação umbilical baixa ou hérnia umbilical	Hérnia umbilical
	Hérnia inguinal em meninos	Onfalocele
		Hérnia inguinal
		Diástase de retos abdominais
		Hérnia da parede abdominal
Membros (exceto mãos e pés)		
	Assimetria entre membros	Limitação da mobilidade articular
	Deformidades em valgo	Hipermobilidade articular
	Luxação congênita de quadril	Luxação do quadril
	Anel de constrição	Micromelia
	Artrogripose	Frouxidão articular
	Ausência completa ou parcial de membros	
	Hiperextensibilidade das articulações	
Mãos		
	Clinodactilia do 5º dedo (mãos)	Clinodactilia do quinto dedo
	Prega palmar única	Sindactilia dedos das mãos
	Pregas palmares/interfalangeanas extras ou ausentes	Polidactilia pós-axial da mão
	Sindactilia cutânea com +/- sinostose (mãos)	Prega palmar transversal única
	Camptodactilia (mãos)	Camptodactilia de dedo da mão
	Oligodactilia (redução do número de dedos) (mãos)	Clinodactilia
Pés		
	Aumento de espaço entre o hálux e segundo pododáctilo	Sindactilia dedos dos pés
	Sindactilia cutânea com +/- sinostose (exceto sindactilia cutânea de 2º e 3º dedos) (pés)	Pé torto equinovaro
	Sindactilia cutânea de 2º e 3º dedos (pés)	Pés tortos
	Deformidades posicionais do pé	Dedos encurtados
	Oligodactilia (redução do número de dedos) (pés)	Pé pequeno
		Pés planos
Sistema Cardiovascular		
		Varizes
Sistema respiratório		
		Estridor laríngeo congênito

Manifestações clínicas, sistemas, órgãos ou regiões anatômicas	CranFlow®/BBAC/FO	HPO/OMIM
Sistema Gastrointestinal		
	Hipospadia de glândula	Atresia anal
	Micropênis (mensurado)	Estenose anal
	Criptorquidia (não especificado)	Ânus anteriorizado
	Criptorquidia (quando peso ao nascimento < 2500g ou idade < 2 anos)	Ânus ectópico
	Escroto em cachecol/Transposição penoescrotal	Esplenomegalia
	Fimose	Hepatomegalia
	Hipospadia (exceto quando meato estiver na glândula)	
Sistema Urinário		
		Fístula urogenital
Genitais		
		Criptorquidia
		Hipospadia
		Micropênis
		Deslocamento do meato uretral externo
		Genitália ambígua
Pele e anexos		
	Hemangioma Plano em região de nuca	Alterações das unhas das mãos
	Manchas despigmentadas ou hiperpigmentadas	Cabelos com baixa implantação na nuca
	Unhas ausentes, duplicadas, largas, hipoplásicas, hipertróficas, espessadas, hiperconvexas ou com sulco longitudinal	Unha pequena
	Cabelos com alta implantação na fronte (High frontal hairline)	Cabelos rarefeitos
	Cabelos com padrão anômalo, cabelos dirigidos para cima ou anomalias de redemoinho	Anoniquia
	Cabelos ressecados, quebradiços, grossos ou esparsos	
	Hemangioma em face ou pescoço ou >10cm ou múltiplo ou cavernoso	

*Na presença de mais de um sinal com a mesma frequência todos foram citados.

Tabela 43- Distribuição dos principais defeitos em FL sindrômica por manifestações clínicas, sistemas, órgãos ou regiões anatômicas afetados em ordem decrescente de frequência dos defeitos cujos diagnósticos são realizados em exame físico* na CranFlow®/BBAC/FO e HPO/OMIM

Manifestações clínicas, sistema, órgão ou região anatômica	CranFlow®/BBAC/FO	HPO/OMIM
Crânio		
	Microcefalia	Microcefalia
	Occipital proeminente	Frontal abaulado
	Assimetria sem sinostose	Braquicefalia
	Craniossinostose	Frontal largo
	Diâmetro bifrontal diminuído	Frontal proeminente
	Frontal abaulado	
	Macrocefalia (sem hidrocefalia)	
	Occipital plano	
Encéfalo		
		Hidrocefalia
		Encefalocele
		Holoprosencefalia
		Encefalocele occipital
		Anencefalia
Face		
	Fenda palpebral oblíqua superior ou inferior	Hipertelorismo
	Pregas epicânticas	Micrognatia
	Ponte nasal baixa ou larga	Estrabismo
	Orelha de implantação baixa	Ponte nasal larga
	Micrognatia	Microftalmia
	Prognatia	Orelhas baixas e rodadas posteriormente
	Estrabismo (esotropia e exotropia)	Fissuras palpebrais oblíquas para baixo
	Hipertelorismo	
	Orelha antevertida	
	Orelha dismórfica	
	Fosseta, depressão ou orifício/pit labial	
	Ptose palpebral	
	Glossoptose	
Pescoço		
		Pescoço curto
		Pescoço alado
		Higroma cístico
		Alterações do pescoço

Manifestações clínicas, sistema, órgão ou região anatômica	CranFlow®/BBAC/FO	HPO/OMIM
Pescoço		
		Anomalia branquial Pele redundante no pescoço Pescoço largo
Tórax e Coluna Vertebral		
	Deformidades coluna vertebral (cifose, escoliose, hiperlordose..)	Escoliose
	Deformidades de esterno (peito escavado ou carinato)	Peito escavado
	Fóvea (cova) em região sacral ou coccígea	Mamilo supranumerário Anomalia de Sprengel Hipertelorismo mamilar
	Hipertelorismo mamilar	
Parede abdominal		
	Anomalia de umbigo, implantação umbilical baixa ou hérnia umbilical	Hérnia umbilical Onfalocele Hérnia inguinal Hérnia da parede abdominal Diástase de retos abdominais
Membros (exceto mãos e pés)		
	Deformidades em valgo	Limitação da mobilidade articular
	Ausência completa ou parcial de membros	Micromelia
	Assimetria entre membros	Hipermobilidade articular Luxação do quadril Frouxidão articular
Mãos		
	Clinodactilia do 5º dedo (mãos)	Clinodactilia do quinto dedo
	Defeitos transversos terminais (exceto ectrodactilia) (mãos)	Sindactilia dedos das mãos
	Desvio ou sobreposição dos dedos (maos)	Clinodactilia
	Oligodactilia (redução do número de dedos) (mãos)	Polidactilia pós-axial da mão
	Polegar alargado ou trifalângico	Prega palmar transversal única
	Prega palmar única	
	Pregas palmares/interfalangeanas extras ou ausentes	
	Sindactilia cutânea com +/- sinostose (mãos)	

Manifestações clínicas, sistema, órgão ou região anatômica	CranFlow®/BBAC/FO	HPO/OMIM
Pés		
	Aumento de espaço entre o hálux e segundo pododáctilo Deformidades posicionais do pé	Pé torto equinovaro
	Sindactilia cutânea com +/- sinostose (exceto sindactilia cutânea de 2° e 3° dedos) (pés) Sindactilia cutânea de 2° e 3° dedos (pés)	sindactilia dedos dos pés Pés tortos
	Hálux curto, alargado, valgo ou varo	Dedos encurtados
	Oligodactilia (redução do número de dedos) (pés)	Pé pequeno Pés planos
Sistema Cardiovascular		
		Varizes
Sistema respiratório		
		Estridor laríngeo congenito Pneumotórax
Sistema Gastrointestinal		
	Estenose/atresia anal/outras alterações de ânus (exceto ânus imperfurado)	Atresia anal
		Estenose anal Ânus anteriorizado Ânus ectópico Esplenomegalia Hepatomegalia
Sistema Urinário		
		Fístula urogenital
Genitais		
	Criptorquidia (quando peso ao nascimento < 2500g ou idade < 2 anos)	Criptorquidia
	Fimose	Hipospadia
	Hidrocele	Micropênis
		Deslocamento do meato uretral externo
		Hipoplasia do pênis
Pele e anexos		
	Manchas mongólicas	Alterações das unhas das mãos
	Unhas ausentes, duplicadas, largas, hipoplásicas, hipertróficas, espessadas, hiperconvexas ou com sulco longitudinal	Cabelos com baixa implantação na nuca
	Cabelos com alta implantação na fronte	Unha pequena
	Cabelos com padrão anômalo, cabelos dirigidos para cima ou anomalias de redemoinho	Quantidade anormal do cabelo

Manifestações clínicas, sistema, órgão ou região anatômica	CranFlow®/BBAC/FO	HPO/OMIM
	Apêndices ou cistos cutâneos	Cabelos rarefeitos
	Hemangioma Plano em região de nuca	Alteração das unhas
	Manchas café-com-leite	Anoniquia
		Displasia ectodérmica

*Na presença de mais de um sinal com a mesma frequência todos foram citados.

Nas tabelas 44 a 46 estão classificados os principais sinais identificados em FOTS por manifestações clínicas, sistemas, órgãos ou regiões anatômicas afetados em ordem decrescente de frequência dos defeitos cujos diagnósticos são realizados com auxílio de propedêutica armada, após combinação entre a CranFlow®/BBAC/FO e a HPO/OMIM.

Tabela 44- Distribuição dos principais defeitos em FP sindrômica por manifestações clínicas, sistemas, órgãos ou regiões anatômicas afetados em ordem decrescente de frequência dos defeitos cujos diagnósticos são realizados com auxílio de propedêutica armada* na CranFlow®/BBAC/FO e HPO/OMIM

Manifestações clínicas, sistema, órgão ou região anatômica	CranFlow®/BBAC/FO	HPO/OMIM
Crânio		
		Ossos Wormianos
		Clivus Vertical
		Afinamento e abaulamento dos ossos da fossa posterior
		Base do crânio espessa
		Diminuição da ossificação base do crânio
		Esclerose progressiva da base do crânio
		Sela turca em ponte
		Sela turca grande
		Sela turca pequena
Encéfalo		
	Anomalia de Dandy Walker	Hipoplasia/aplasia do corpo caloso
	Disgenesia de corpo caloso	Agenesia do corpo caloso
	Agenesia de corpo caloso	Malformação de Dandy-Walker
	Anomalias de septum pellucidum	Hipoplasia do corpo caloso

Manifestações clínicas, sistema, órgão ou região anatômica	CranFlow®/BBAC/FO	HPO/OMIM
Encéfalo		
	Defeitos de formação e migração neuronal Hidrocefalia (exceto secundária a hemorragia intraventricular)	Atrofia cerebral cortical
Face		
		Atresia de coanas Microcórnea Descolamento da retina Coloboma Coloboma coriorretiniano Estenose de coanas
Pescoço		
		Hipoplasia/aplasia do timo Alterações do timo Hipoplasia do timo Ausência do ducto de Stensen Agenesia da paratireóide Agenesia da tireóide Alterações da glândula paratiróide Alterações da glândula parótida Alterações da glândula tireóide Linfangectasia da tireóide Mielopatia cervical Tecido do timo ectópico
Tórax e Coluna Vertebral		
	Outras anomalias vertebrais estruturais Espinha bífida oculta/ Tufo piloso em região lombo-sacra	Alterações de costelas Defeito de segmentação vertebral Outras alterações vertebrais estruturais Platispondilia Espinha bífida oculta
Parede abdominal		
		Úraco patente
Membros (exceto mãos e pés)		
	Hipoplasia/Agenesia de ossos	Alterações da morfologia do osso da cintura pélvica Hipoplasia/aplasiado rádio Sinostose radioulnar Metáfise alargada Hipoplasia do rádio

Manifestações clínicas, sistema, órgão ou região anatômica	CranFlow®/BBAC/FO	HPO/OMIM
Mãos		Úlnostose do carpo Falange distal bífida do polegar Aplasia óssos do carpo Duplicação completa da falange do polegar Duplicação parcial da falange do polegar Fusion capitato-hamate Hipoplasia/aplasia envolvendo os ossos metacarpo
Pés		Hipoplasia/aplasia das falanges distais dos dedos do pé Calcâneo bipartido Epífises em forma de cone das falanges da mão Duplicação da falange de hallux Alterações da morfologia do tálamo Atraso na ossificação do calcâneo Duplicação parcial da falange distal do hálux Duplicação parcial das falanges do hálux Hipoplasia/aplasia das falanges dos dedos do pé Hipoplasia/aplasia dos ossos do tarso Hipoplasia/aplasia dos ossos metatarsos Pontilhado epifisário calcâneo Quinto metatarso não ossificado
Sistema Cardiovascular	Defeitos do septo interatrial (CIA) Defeitos do septo interventricular (CIV) Forame oval pérvio (quando peso ao nascimento ≥ 2500) Persistência de canal arterial (quando peso ao nascimento ≥ 2500) Estenose de valva pulmonar	Defeito do septo ventricular Defeito do septo atrial Persistência do canal arterial Ventriculomegalia Tetralogia de Fallot
Sistema respiratório		Hérnia diafragmática congenita Hipoplasia/aplasia dos pulmões Hipoplasia pulmonar Estenose traqueal Laringomalácia

Manifestações clínicas, sistema, órgão ou região anatômica	CranFlow®/BBAC/FO	HPO/OMIM
Sistema Gastrointestinal	Atresia de esôfago Fístula traqueoesofágica	Má rotação intestinal Megacólon aganglionar Estenose pilórica Fístula traqueoesofágica Atresia de esôfago Proliferação do ducto biliar
Sistema Urinário	Agnesia Renal Agnesia/atresia ou válvula de uretra/alteração uretral Rim ectópico	Hidronefrose Hipoplasia/aplasia renal Displasia renal multicística Rins ectópicos Agnesia renal
Genitais		Alterações da genitália interna feminina Útero bicornio Alterações do testículo Aplasia do útero Ovários policísticos
Pele e anexos		Pili torti Pili canalículos

*Na presença de mais de um sinal com a mesma frequência todos foram citados.

Tabela 45- Distribuição dos principais defeitos em FLP sindrômica por manifestações clínicas, sistemas, órgãos ou regiões anatômicas afetados em ordem decrescente de frequência dos defeitos cujos diagnósticos são realizados com auxílio de propedêutica armada* na CranFlow®/BBAC/FO e HPO/OMIM

Sistema, órgão ou região anatômica afetada	CranFlow®/BBAC/FO	HPO/OMIM
Crânio		Clivus vertical Sela turca em ponte Sela turca grande
Encéfalo	Hidrocefalia (exceto secundária a hemorragia intraventricular) Anomalia de Dandy Walker Agenesia de corpo caloso Anomalias de septum pellucidum Aplasia/hipoplasia do cerebelo Disgenesia de corpo caloso	Hipoplasia/aplasia do corpo caloso Agenesia do corpo caloso Malformação de Dandy-Walker Atrofia cerebral cortical Hipoplasia do corpo caloso
Face		Atresia de coanas Microcórneia Coloboma coriorretiniano Coloboma Coloboma do nervo óptico Descolamento da retina
Pescoço		Alterações do timo Ausência do duto de Stensen Hipoplasia/aplasia do timo Alterações da glândula paratiróide Alterações da glândula tireóide Tecido do timo ectópico
Tórax e Coluna Vertebral	Hipoplasia/agenesia sacral	Alterações de costelas Defeito de segmentação vertebral Espinha bífida oculta Outras alterações vertebrais estruturais Hemivértebra
Parede abdominal		Úraco patente

Sistema, órgão ou região anatômica afetada	CranFlow®/BBAC/FO	HPO/OMIM
Membros (exceto mãos e pés)	Hipoplasia/Agenesia de ossos	Hipoplasia/aplasiado rádio Sinostose radioulnar Alterações da morfologia do osso da cintura pélvica Hipoplasia do rádio Agenesia de rádio Hipoplasia da ulna
Mãos		Duplicação parcial da falange do polegar Atraso na ossificação dos ossos do carpo Centros de ossificação múltiplos no carpo Duplicação completa da falange do polegar Duplicação da falange do polegar Falange distal bífida do polegar Metacarpo central em forma de Y Metacarpos em forma de Y Pseudoepífises dos metacarpos
Pés		Alterações da morfologia do tálamo Calcâneo bipartido Duplicação da falange de hallux Hipoplasia/aplasia das falanges distais dos dedos do pé
Sistema Cardiovascular	Defeitos do septo interatrial (CIA) Defeitos do septo interventricular (CIV) Persistência de canal arterial (quando peso ao nascimento ≥ 2500) Forame oval pérvio (quando peso ao nascimento ≥ 2500) Persistência de canal arterial (quando idade gestacional Prematuro)	Defeito do septo ventricular Defeito do septo atrial Persistência do canal arterial Ventriculomegalia Tetralogia de Fallot
Sistema respiratório	Laringomalácia Traqueomalácia	Hérnia diafragmática congênita Hipoplasia/aplasia dos pulmões Hipoplasia pulmonar Alterações da nasofaringe Alteração da laringe Alteração lobulação pulmonar Laringomalácia

Sistema, órgão ou região anatômica afetada	CranFlow®/BBAC/FO	HPO/OMIM
Sistema Gastrointestinal		Má rotação intestinal Estenose pilórica Fístula traqueoesofágica Megacólon aganglionar Atresia de esôfago
Sistema Urinário	Agenesia Renal Cistos renais Hidronefrose com dilatação de pelve > 10 mm Refluxo vésico-ureteral Rim em ferradura	Hipoplasia/aplasia renal Agenesia renal Displasia renal multicística Hidronefrose Refluxo vesico-ureteral
Genitais		Alterações da genitália interna feminina Útero bicornio Ovários policísticos Hipoplasia do útero Alterações do testículo Alterações do útero Aplasia da vagina Aplasia do útero Cisto no ovário Disgenesia gonadal Disgenesia gonadal (sexo masculino) Fibroma ovariano Genitália interna anormal Hipoplasia da trompa de Falópio Ureter bífido Útero bífido
Pele e anexos		Pili canalículos Pili torti

*Na presença de mais de um sinal com a mesma frequência todos foram citados.

Tabela 46- Distribuição dos principais defeitos em FL sindrômica por manifestações clínicas, sistemas, órgãos ou regiões anatômicas afetados em ordem decrescente de frequência dos defeitos cujos diagnósticos são realizados com auxílio de propedêutica armada* na CranFlow®/BBAC/FO e HPO/OMIM

Sistema, órgão ou região anatômica afetada	CranFlow®/BBAC/FO	HPO/OMIM
Crânio		Clivus vertical Ossos Wormianos Sela turca em ponte Sela turca grande
Encéfalo	Agenesia de corpo caloso	Hipoplasia/aplasia do corpo caloso Agenesia do corpo caloso Malformação de Dandy-Walker Atrofia cerebral cortical Hipoplasia do corpo caloso
Face		Atresia de coanas Microcórneia Coloboma coriorretiniano Coloboma do nervo óptico Coloboma Descolamento da retina
Pescoço		Alterações da glândula tireóide Alterações do timo Ausência do duto de Stensen Hipoplasia/aplasia do timo Alterações da glândula paratiróide Tecido do timo ectópico
Tórax e Coluna Vertebral	Espinha bífida oculta/ Tufo piloso em região lombo-sacra Outras anomalias vertebrais estruturais	Alterações de costelas Defeito de segmentação vertebral Espinha bífida oculta Outras alterações vertebrais estruturais Hemivértebra
Parede abdominal		Úraco patente

Sistema, órgão ou região anatômica afetada	CranFlow®/BBAC/FO	HPO/OMIM
Membros (exceto mãos e pés)		Hipoplasia/aplasiado rádio Sinostose radioulnar Alterações da morfologia do osso da cintura pélvica Hipoplasia do rádio Agenesia de rádio
Mãos		Duplicação parcial da falange do polegar atraso na ossificação dos ossos do carpo centros de ossificação múltiplos no carpo duplicação completa da falange do polegar Duplicação da falange do polegar falange distal bífida do polegar fusion capitato-hamate metacarpo central em forma de Y metacarpo em forma de Y Pseudoepífises dos metacarpos
Pés		Alterações da morfologia do tálamo calcâneo bipartido Duplicação da falange de hallux
Sistema Cardiovascular	Defeitos do septo interventricular (CIV) Forame oval pérvio (quando peso ao nascimento $\geq 2500g$) Forame oval pérvio (quando idade gestacional Prematuro) Insuficiência de valva mitral Persistência de canal arterial (quando idade gestacional ≥ 37 semanas)	Defeito do septo ventricular Defeito do septo atrial Persistência do canal arterial Ventriculomegalia Tetralogia de Fallot
Sistema respiratório		Hipoplasia/aplasia dos pulmões hérnia diafragmática congênita Hipoplasia pulmonar Alterações da nasofaringe Alteração da laringe

Sistema, órgão ou região anatômica afetada	CranFlow®/BBAC/FO	HPO/OMIM
Sistema respiratório		Alteração lobulação pulmonar Laringomalácia
Sistema Gastrointestinal		Má rotação intestinal Estenose pilórica Megacólon aganglionar Fístula traqueoesofágica Alterações do pâncreas Alterações do trato biliar Atresia de esôfago Baço acessório Estenose duodenal Hipoplasia da epiglote Proliferação do ducto biliar
Sistema Urinário	Hidronefrose com dilatação de pelve >10mm Hiperplasia renal (rins aumentando em volume)	Hipoplasia/aplasia renal Agenesia renal Displasia renal multicística Hidronefrose Refluxo vesico-ureteral
Genitais		Alterações da genitália interna feminina Útero bicornio Ovários policísticos Hipoplasia do útero Alterações do testículo Alterações do útero Aplasia da vagina Aplasia do útero Disgenesia gonadal Disgenesia gonadal (sexo masculino) Fibroma ovariano Genitália interna anormal Hipoplasia da trompa de Falópio Ureter bífido Útero bífido

Sistema, órgão ou região anatômica afetada	CranFlow®/BBAC/FO	HPO/OMIM
Pele e anexos		Pili torti Pili canalículos

*Na presença de mais de um sinal com a mesma frequência todos foram citados.

5.4- Fluxogramas de apoio à investigação de indivíduos com FOT

A construção dos fluxogramas foi baseada na combinação entre análise dos dados da literatura, CranFlow®/BBAC/FO e HPO/OMIM.

Nas figuras 6 a 8 estão representados os fluxogramas de apoio à investigação de indivíduos com FOT.

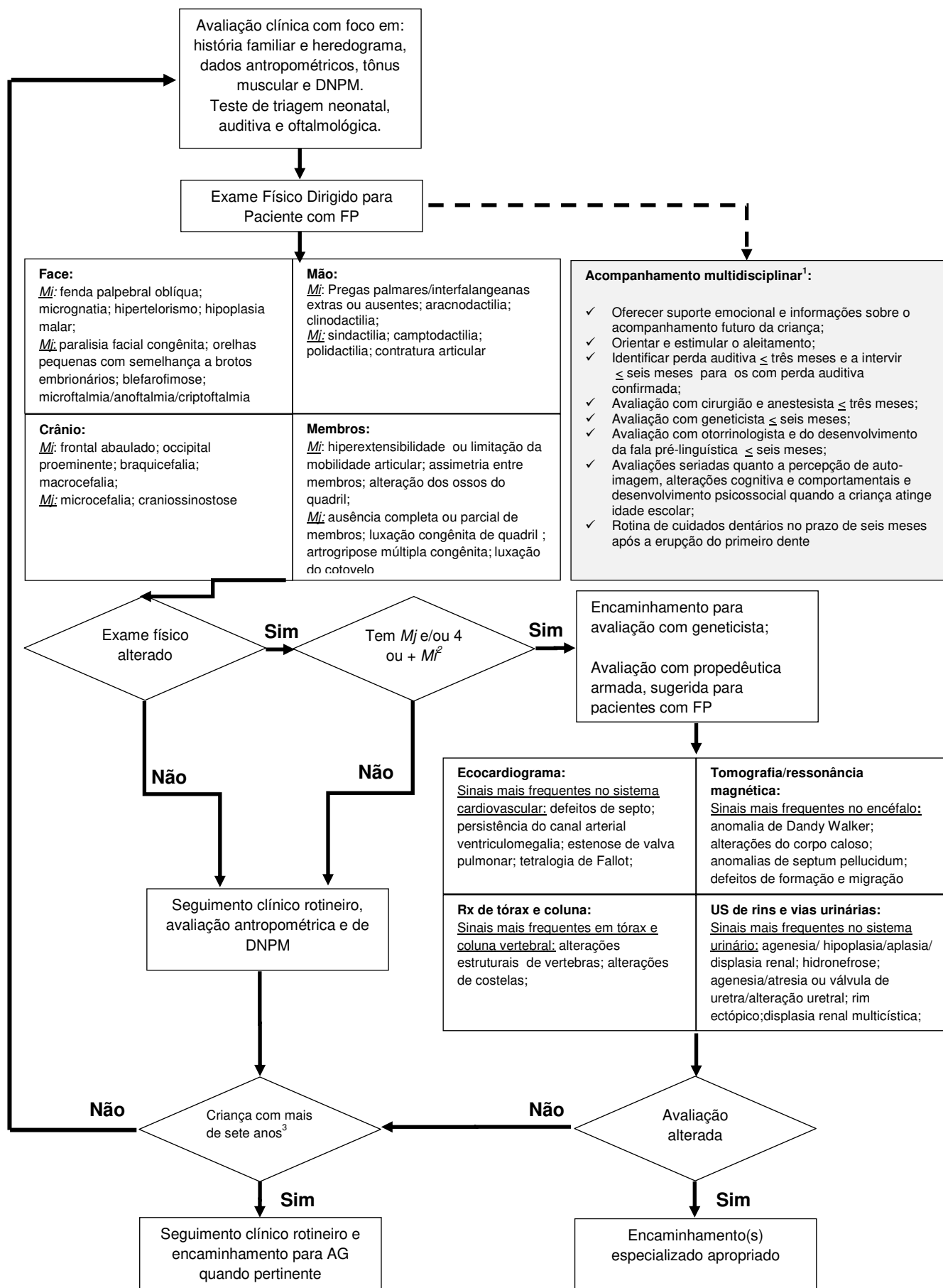


Figura 6- Fluxograma de apoio à investigação de indivíduos com FP

FP: Fenda palatina; Mj: Sinal Major; Mi: Sinal Minor; DNPM: desenvolvimento neuropsicomotor; AG: Aconselhamento genético; Rx: radiografia; US: ultrassonografia ¹ACPA, 2009; Hartzell e Kilpatrick, 2014; ²Leppig et al., 1987; Chambers, 2011; Merks et al., 2013; Monlleó et al., 2015; ³Wyszynski, Sarkozi e Czeizel, 2006; Rozendaal et al., 2011.

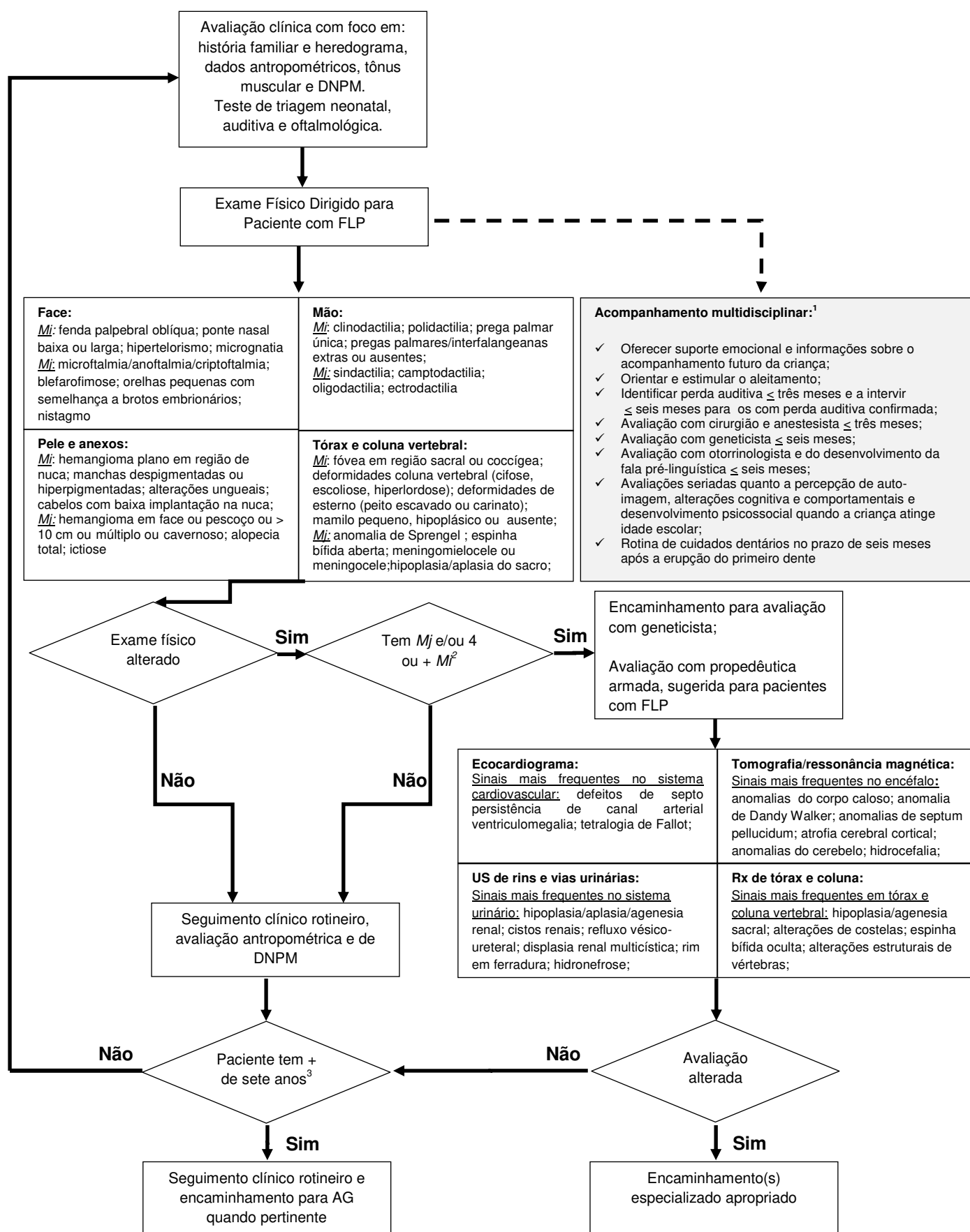


Figura 7- Fluxograma de apoio à investigação de indivíduos com FLP

FLP: Fenda de lábio e palato **Mj:** Sinal Major; **Mj:** Sinal Minor; **DNPM:** desenvolvimento neuropsicomotor; **AG:** Aconselhamento genético; **Rx:** radiografia; **US:** ultrassonografia ¹ACPA, 2009; Hartzell e Kilpatrick, 2014; ²Leppig et al., 1987; Chambers, 2011; Merks et al., 2013; Monlleó et al., 2015; ³Wyszynski, Sarkozi e Czeizel, 2006; Rozendaal et al., 2011

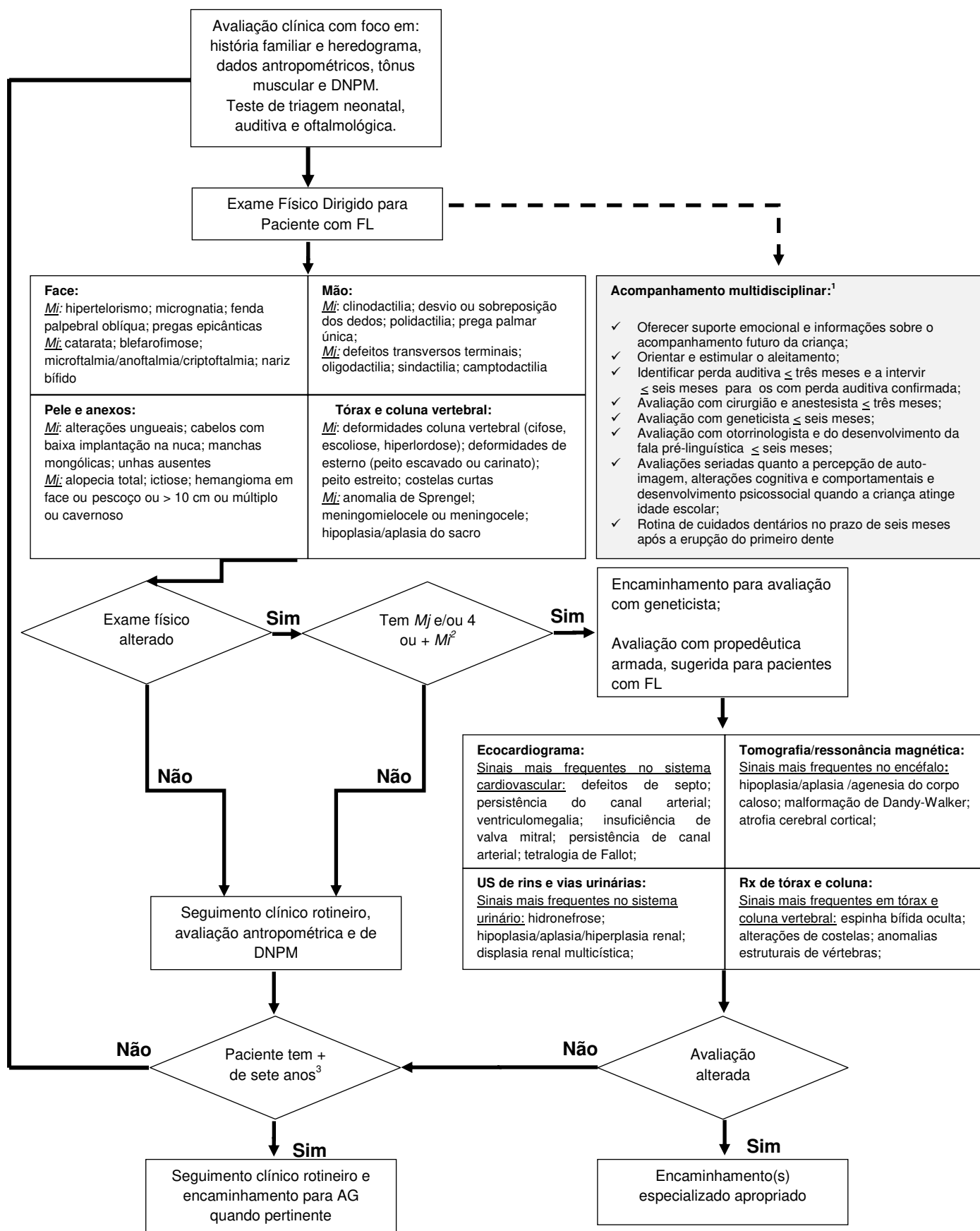


Figura 8- Fluxograma de apoio à investigação de indivíduos com FL

FL: Fenda labial; Mj: Sinal Major; Mi: Sinal Minor; DNPM: desenvolvimento neuropsicomotor; AG: Aconselhamento genético; Rx: radiografia; US: ultrassonografia

¹ACPA, 2009; Hartzell e Kilpatrick, 2014; ²Leppig et al., 1987; Chambers, 2011; Merks et al., 2013; Monlleó et al., 2015; ³Wyszynski, Sarkozi e Czeizel, 2006; Rozendaal et al., 2011

DISCUSSÃO

A preparação das equipes de saúde e a integração de dados entre os serviços de saúde são dois desafios fundamentais para a atenção às doenças crônicas (WHO, 2006). Neste estudo, combinou-se diferentes abordagens para identificação de necessidades clínicas globais de indivíduos com FOT que podem colaborar na prevenção de FOT e identificação precoce de FOTS.

As FOT são reconhecidas como problema de saúde pública pela WHO em vista da prevalência, morbidade, necessidade de seguimento individualizado prolongado, multiprofissional e dependente de tecnologia (WHO, 2002). Além disso, há o impacto significativo para a família, o ônus econômico e de inserção social do indivíduo afetado. Estima-se que durante os cinco primeiros anos de vida haja um gasto com saúde pelo menos seis vezes maior com crianças portadoras de FOT comparado ao gasto com crianças não afetadas (Cassel et al., 2008). A inserção social é extremamente dependente da instituição de tratamento adequado e em tempo hábil, favorecendo o melhor desenvolvimento do potencial individual.

O reconhecimento dos fatores etiológicos e diagnósticos consistentes e acurados, proporcionados pela avaliação genético-clínica, são de grande auxílio para o cuidado individual e para a formulação de estratégias de saúde pública. Desde 2006 a WHO preconiza que o especialista em genética médica seja integrante da equipe multiprofissional de cuidados de portadores de FOT. Alguns autores sugerem instituição de centros especializados de excelência em genética clínica e a formalização da referência em genética, que otimizariam o atendimento e a oferta de análises laboratoriais especializadas, como importantes medidas para aplacar o limitado acesso à avaliação em genética clínica e a realização de exames complementares especializados, que é uma realidade em nosso país (WHO 2006; Horovitz et al., 2006; Horovitz et al., 2013; Monlleó et al., 2006; Monlleó et al., 2015).

Atualmente, no Brasil, a Portaria N° 62, de 19 de abril de 1994 da Secretária de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde regulamenta o credenciamento de hospitais para a execução de procedimentos integrados para a

reabilitação estético-funcional de pacientes com FOT. Existem 28 hospitais de Alta Complexidade credenciados (<http://portalsaude.saude.gov.br>). Na referida portaria não há obrigatoriedade de participação de geneticista clínico na composição da equipe Multidisciplinar (Portaria SAS/MS nº. 62 de 19 de abril de 1994). Ainda, há reconhecido déficit deste profissional. De acordo com o CFM, existem 241 médicos geneticistas (CFM, 2015). Na literatura mundial, sugere-se a presença de um geneticista para cada 2500 habitantes, em sistemas hierarquizados de saúde (Donnai, 2002). Tornou-se importante, então, capacitar da melhor forma possível os médicos que estão na linha de frente na atenção aos cuidados de indivíduos com FOT e outros defeitos congênitos.

Strauss et al. (1995) aplicaram questionário a 100 pais de crianças portadoras FOT; diagnóstico de 90% dos casos foi ao nascimento e, desses, em 96% o profissional que fez a comunicação aos pais foi o médico. Os autores concluíram que os pais gostariam que os médicos demonstrassem maior conhecimento, envolvimento com o problema e fizessem explicações claras sobre as possibilidades de retardo mental. Concluíram, ainda, que embora seja possível que o médico não geneticista transmita “más notícias”, na presença de defeitos congênitos, há a necessidade de treinamento para que as orientações sejam efetivas (Strauss et al., 1995).

Indivíduos com FOT apresentam dificuldades alimentares, secundárias às alterações anatômicas, que podem provocar ganho de peso lento ou desnutrição. Ainda, outras condições clínicas associadas podem aumentar a demanda de energia e proteínas, sendo frequente que a quantidade de alimentos ingerida não seja suficiente para suprir as necessidades do lactente, resultando em baixo ganho ponderal. A orientação quanto à alimentação é fundamental para o manejo de crianças com FOT (Turner et al, 2001; Bannister, 2005; Amstalden-Mendes e Gil-da-Silva-Lopes, 2006; Nogueira, 2011).

De fato, a prevalência e a morbidade das FOT determinam que este grupo receba atenção focada nas necessidades comumente existentes, como por exemplo, a transmissão de informações clínicas apropriadas, orientações quanto alimentação, tratamento de comorbidades e investigações complementares visando a busca por defeitos associados. Entretanto, embora as FOT sejam frequentes e

apresentam relevante impacto na saúde individual e coletiva, a formação de profissionais da saúde para seu manejo é falha, de modo geral.

Estudos para avaliação do conhecimento dos médicos da rede de atenção primária à saúde para a condução de casos de FOT revelaram que há desconhecimento sobre a importância do assunto e necessidade de treinamento para manejo destes indivíduos (Grow e Lehman, 2002; Di Ninno et al., 2004; Damiano et al., 2010; Anjos et al., 2013). Ainda, para verificação quanto ao conhecimento de futuros profissionais da saúde quanto à FOT, realizou-se um estudo com alunos do último ano da graduação nos cursos de medicina, enfermagem, fonoaudiologia e odontologia da Unicamp. Neste, os alunos apresentam deficiências de conhecimento sobre nutrição em FOT (Nogueira, 2011). No mesmo estudo, identificou-se que 96,2% dos alunos não se consideram aptos para acompanhar indivíduos com FOT, dentro de sua área de atuação (Basso, 2011).

Anjos et al., 2013 observaram o despreparo dos profissionais da atenção básica de saúde para o manejo de indivíduos com FOT, bem como o interesse em obter mais conhecimento sobre o tema. Para tal propõem como estratégia, para solucionar os problemas identificados, reuniões entre as equipes de atenção básica e a especializada em FOT.

A desnutrição por dificuldade alimentar é um ponto crucial durante o manejo neonatal e na atenção básica, que pode acarretar atraso na correção cirúrgica (Amstalden-Mendes e Gil-da-Silva-Lopes, 2006). A capacitação de profissionais na atenção básica de saúde poderia favorecer o atendimento aos afetados, por exemplo, contribuindo para a eficácia no ganho de peso, e possivelmente, na correção cirúrgica na época prevista, além de redução dos riscos de internação por desnutrição (Gil-da-Silva-Lopes et al., 2013).

Apesar da importância já destacada do cuidado neonatal com relação à alimentação, problema comum a todos os recém-nascidos com FOT, outras medidas de prevenção poderiam ser melhor divulgadas e orientadas na atenção básica. Por exemplo, é possível que fatores de risco, especialmente ambientais, possam ser evidenciados e orientados em consulta de rotina. Ainda, há carência de informações

sólidas que permitam que o médico assistente, quer no período neonatal, quer no seguimento na atenção básica, reconheça achados clínicos que podem contribuir para a identificação precoce de uma FOTS, o que poderia levar à intervenção ou manejo apropriado mais rapidamente.

Destacam-se, neste estudo duas contribuições principais: a primeira, relacionada à avaliação padronizada de portadores de FOT em diferentes regiões do país, que favorece o reconhecimento de especificidades e a adoção de estratégias regionalizadas de educação em saúde e a segunda, trazendo a caracterização de sinais dismórficos que poderiam favorecer o diagnóstico precoce de FOTS. Esta, de maneira inédita e importância global, incluiu a revisão de casos da CranFlow®/BBAC/FO e das principais bases internacionais de apoio clínico-diagnóstico (HPO/OMIM). Portanto, pode-se considerar que seus resultados podem ser universalmente aplicados.

As informações registradas na CranFlow®/BBAC/FO são coletadas a partir de formulário padronizado, preenchido por profissionais treinados para tal. Nesta amostra, os dados como distribuição entre os sexos, lateralidade, topografia e tipos de fendas apresentados, além da distribuição entre FOTS e FOTNS, são concordantes com a literatura mundial. (Calzolari et al., 2007, Rawashdeh Abu-Hawas, 2008; Luijsterburg e Vermeij-Keers, 2011; Altunhan et al., 2012; Leslie EJ e Marazita ML, 2013; Pradubwong et al., 2014). Estes dados confirmam a amostra registrada na CranFlow®/BBAC/FO representa a população de portadores de FOT.

Observa-se que os casos foram registrados, predominantemente, na região NE (54,16%). Esta distribuição é atribuída somente ao grande volume de atendimentos nos centros participantes do PCFB desta região.

Uma das características interessantes da coleta de dados da CranFlow®/BBAC/FO é a coleta de informações sobre fatores de risco, o que pode, a partir da detecção de dados relevantes, contribuir para ações específicas de saúde. Quanto à distribuição de fatores de risco por região geográfica verificou-se que na região Nordeste (NE), a frequência de mães sem instrução, o consumo de álcool durante a gestação e a consanguinidade parental foram significativamente maiores.

O baixo nível de instrução das gestantes da região NE quando comparado aos outros estados é concordante com as taxas identificadas na população brasileira (IBGE, 1999).

O consumo de álcool, segundo o “I Levantamento Nacional sobre os Padrões de Consumo de Álcool na População Brasileira (2007)”, é mais frequentemente observado na região Sul, e menos na Região Nordeste. No referido estudo, contudo, o foco era o consumo geral de álcool pela população, enquanto na amostra do presente estudo, trata-se de consumo de álcool durante a gravidez.

É possível que as gestantes do NE, com menor nível de escolaridade, não estejam conscientes dos riscos associados ao álcool durante a gravidez. Ressalta-se que apesar da diferença entre as regiões, o consumo de álcool entre gestantes é inferior ao consumo registrado para a população em geral, cerca de 12% e de 6%, respectivamente entre gestantes do nordeste e do sul, versus 24% e 36% na população geral (CEBRID, 2007).

Weller et al. (2012) relataram taxas de consanguinidade de 6% a 41% na região NE, portanto os números encontrados em nossa amostra (8,3%) podem ser representativos daquela população.

No que se refere à distribuição de topografia da fenda em relação à sua classificação (FOTNS ou FOTS), verificou-se predomínio de FL no grupo FOTNS e FP no grupo FOTS como descrito na literatura (Rittler et al., 2011; Sekhol et al., 2011; Luijsterburg e Vermeij-Keers, 2011)

Compararam-se os fatores de risco em relação aos grupos classificados como FOTNS ou FOTS (Tabela 3). Verificou-se que recém-nascidos grandes para idade gestacional (GIG) foram significativamente mais frequentes no grupo FOTNS. Aventa-se que este resultado poderia ser secundário a alterações endócrino-metabólicas maternas. Ainda, os estudos correlacionando obesidade e diabetes materno com risco aumentado para FOT são inconsistentes (Blanco, 2015). No grupo de FOTS houve predomínio de recém-nascidos pequenos para idade gestacional (PIG), este resultado deve-se provavelmente ao grau de comprometimento embriológico e malformações associadas.

Houve predomínio de desenvolvimento neuropsicomotor adequado nos indivíduos com FOTNS e de atraso de desenvolvimento neuropsicomotor nos com FOTS como o descrito na literatura (Wehby et al., 2014; Setó-Salvia e Stanier, 2014).

Observou-se que a recorrência familiar está concentrada no grupo das FOTNS, o que pode ser explicado pelo caráter de agregação familiar de distúrbios multifatoriais. As FOTS podem ser monogênicas, cromossômicas ou secundárias à teratogênese. Nesses dois últimos grupos etiológicos, a recorrência é menos frequente (Marazita, 2012; Leslie EJ e Marazita ML, 2013).

Na sub amostra de pacientes com FOTNS registrados na CranFlow®-BBAC/FO, a distribuição das topografias de fenda foi concordante com as divulgadas pela WHO (2007) para o Brasil. Observou-se, ainda, que as FOTNS unilaterais esquerdas, FP no sexo feminino e FLP no sexo masculino são as mais frequentes, conforme o esperado (Leslie EJ e Marazita ML, 2013).

No grupo de pacientes com FOTS registrados na CranFlow®-BBAC/FO, não houve diferenças estatisticamente significativas quanto à distribuição da topografia de FOTS em relação ao sexo, lateralidade ou à presença de defeitos associados.

A análise dos pacientes com FOTNS demonstrou que 40% destes apresentam sinais *minor* em seus exames físicos (Tabela 4). Houve predomínio significativo de sinais *minor* em sujeitos com FP comparado com os demais tipos de FOT. Foi significativo, ainda, a ausência de identificação de sinais *minor* em indivíduos com FLP comparados com as demais topografias de FOTNS. Apesar do exame físico padronizado e minucioso, aventa-se que possa haver pacientes classificados como FOTNS e que na realidade são FOTS, visto que é um desafio para prática clínica diferenciar FOTNS e FOTS, especialmente em recém-nascidos (Wyszynski, Sarkozi e Czeizel, 2006; Rozendaal et al., 2011; Wyszynski, Sarkozi e Czeizel, 2006; Rozendaal et al., 2011). A análise realizada neste estudo foi transversal. Portanto, é possível que com seguimento clínico alguns desses pacientes possam ser reclassificados. Como a CranFlow®-BBAC/FO permite o registro da avaliação clínica de maneira longitudinal dos pacientes, análises futuras poderão trazer maiores informações sobre estes aspectos.

O valor preditivo dos defeitos *minor* tanto para o rastreio de anormalidades *major* quanto para a definição diagnóstica de síndromes já está estabelecido (Leppig et al., 1987; Chambers, 2011; Merks et al., 2013). Apesar disso, artigos que avaliam malformações associadas à FOT não diferenciam FOTNS de FOTS e, em sua maioria, não relatam os sinais *minor* associados.

Dos dezesseis artigos revisados a partir do Pubmed utilizando "Cleft Lip"[Mesh] or "Cleft Palate"[Mesh] and "Associated Malformations" (Shprintzen et al., 1985; Calzolari et al., 2007; Rawashdeh e Abu-Hawas, 2008; Rittler et al., 2011; Rozendal et al., 2011; Sekhol et al., 2011; Luijsterburg e Vermeij-Keers, 2011; Doray et al., 2012; Maase et al., 2012; Matulevicienė et al., 2013; Pradubwong et al., 2014; Altunhan et al., 2012; Chowchen et al., 2015; De Bérail et al., 2015; Urueña et al., 2015; Monlleó et al., 2015), quatro utilizam a classificação de topografias como FL, FLP e FP (Shprintzen et al., 1985; Sekhol et al., 2011; Matulevicienė et al., 2013; Pradubwong et al., 2014), destes somente Shprintzen et al., 1985 diferenciam sinais em *minor* e *major* e Sekhol et al., 2011 descrevem detalhadamente as malformações associadas de acordo com a topografia da fenda.

Os sistemas, órgão ou região anatômica afetados no grupo FOTNS registrado na CranFlow®-BBAC/FO, por ordem decrescente de frequência variaram entre face, pele e anexos, pés, mãos, crânio e tórax e coluna de acordo com a topografia da fenda (Tabela 11). Os principais sinais associados à FP foram micrognatia (12,29%) e glossoptose (6,31%), para FLP foram pregas epicânticas (6,44%), aumento de espaço entre o hálux e segundo pododáctilo e fenda palpebral oblíqua (6,16%). Quanto à FL os principais sinais foram pregas epicânticas (11,05%) e fendas palpebral oblíqua (7,56%) (Tabelas 5, 7 e 9).

Os principais sinais *minor* associados à FOTS registrados na CranFlow®-BBAC/FO conforme a topografia da fenda estão descritos nas tabelas 13, 15 e 17, sendo micrognatia e fenda palpebral oblíqua para FP, fenda palpebral oblíqua e ponte nasal baixa ou larga para FLP e fendas palpebral oblíqua e pregas epicânticas para FL. Os sistemas, órgãos ou região anatômica que concentram os sinais *minor*, por ordem decrescente de frequência variou entre face, pés, pele e anexos, tórax e coluna, crânio e mãos (Tabela 18) estes são semelhantes aos sinais *minor* das FOTNS.

Os principais sinais major associados à FOTS registrados na CranFlow®-BBAC/FO conforme a topografia da fenda estão descritos nas tabelas 19, 21 e 23. Defeitos do septo interatrial e microcefalia foram os mais frequentes em FP, CIA e microcefalia em FLP e CIV, sindactilia cutânea com +/- sinostose (exceto sindactilia cutânea de 2° e 3° dedos) (pés), microcefalia, forame oval pérvio (quando peso ao nascimento >2500g) e ausência completa ou parcial de membros em FL. Os sistemas, órgão ou região anatômica que concentram os sinais major, por ordem decrescente de frequência variou entre Sistema cardiovascular, face, mãos e crânio (Tabela 25).

A CranFlow®-BBAC/FO possibilita seguimento evolutivo dos pacientes e os exames complementares são solicitados a critério clínico. Portanto, não se tem avaliação cardiológica e de SNC de todos os casos. Ainda, o método utilizado pela CranFlow®-BBAC/FO é específico para defeitos congênitos. Portanto, outras manifestações clínicas não são sistematicamente coletadas, baseando-se nos registros individuais de cada médico. Esta é uma diferença importante quando se busca os dados das bases de apoio diagnóstico *on line*, as quais fazem uma compilação dos sinais e sintomas descritos nas doenças.

Na revisão da HPO/OMIM, foram identificados 423 registros de síndromes com a presença de FOT, a distribuição entre as topografias de fenda e dos padrões de herança, de acordo com a classificação OMIM, estão apresentados na Tabela 26. Nela observa-se predomínio de síndromes associadas à FP, como descrito na CranFlow®-BBAC/FO e na literatura (Rittler et al., 2011; Sekhol et al., 2011; Luijsterburg e Vermeij-Keers, 2011), bem como de condições com padrão de herança autossômico recessivo.

Os principais sinais *minor* associados a síndromes relacionadas à FOT identificados na HPO/OMIM conforme a topografia da fenda foram micrognatia para FP e hipertelorismo para FLPe FL (Tabelas 27, 29 e 31). As manifestações clínicas, sistemas, órgão ou região anatômica que concentram os sinais *minor*, por ordem decrescente de frequência variou entre face, tórax e coluna, pele e anexos e mãos (Tabela 33).

Na HPO/OMIM os principais sinais *major* associados conforme a topografia da fenda estão descritos nas Tabelas 34, 36 e 38. O principal sinal *major* associado à FP foi microcefalia, comprometimento cognitivo à FLP e deficiência intelectual à FL. As manifestações clínicas, sistemas, órgão ou região anatômica que concentram os sinais *major*, por ordem decrescente de frequência variou entre neurológico, face, sistema cardiovascular, encéfalo e mãos (Tabela 40).

Houve pouca variação quanto ao tipo de defeito congênito relacionados à FOT e a ordem de frequência dependendo da topografia da FOT. Na literatura, a prevalência de cada sinal não está bem estabelecida e ainda é pouco estudada, variando de 8% a 30 % para cardiopatias, 14 a 40% para malformações do SNC e 8% a 38% para alterações músculo-esqueléticas (Sekhol et al., 2011; Matuleviciene et al., 2013, Pradubwong et al., 2014). Os resultados apresentados quanto aos sítios acometidos por outros defeitos congênitos nas diferentes topografias de FOT corroboram a literatura. Entretanto, a forma de obtenção dos dados foi distinta, haja vista que a coleta das informações da CranFlow®-BBAC/FO é padronizada e embasada em recomendações internacionais e a HPO/OMIM inclui todas as doenças monogênicas descritas.

A construção de bases de dados é um caminho trilhado desde a década de 80, inicialmente abordando resultados laboratoriais. Nos últimos 15 anos houveram avanços na elaboração de base de dados clínicos e tentativa de unificação de nomenclatura dismorfológica. Apesar desses avanços, dados coletados de maneira não uniforme, quer laboratoriais quer clínicos, não são passíveis de integração de dados. Este é um desafio em construção que envolve uniformização clínico-diagnóstica e das ferramentas de informática as quais necessitam constante aperfeiçoamento e validação dos dados nelas inseridos. Destaca-se, assim, o papel do curador dos dados e a proposta do Human Variome Project, que discute não só estes aspectos como também as questões éticas e legais (<http://www.humanvariomeproject.org/>).

Embora a síndrome de Van der Woude seja a principal causa de FOTS (Dixon et al., 2011; Marazita, 2012; Leslie e Marazita, 2013), os sinais a ela relacionados não foram identificados com frequência nas CranFlow®-BBAC/FO ou HPO/OMIM. Por outro lado, a Síndrome de deleção 22q11,2, que é síndrome de microdeleção mais frequente em pacientes com anomalias palatais, não tem fendas

típicas como um sinal comum e fendas submucosas, mais comum neste grupo de indivíduos, foram critério de exclusão deste estudo.

Independente do tipo de FOT (FOTNS ou FOT) registrados na CranFlow®-BBAC/FO ou FOT registrados no HPO/OMIM o diagnóstico dos principais sinais relacionados, em sua maioria, é realizado com exame físico detalhado (Gráficos 1 a 9). Esse resultado corrobora a necessidade de preparação dos profissionais que atuam na atenção não especializada para a abordagem diagnóstica de pacientes com FOT, tendo em vista a distinção entre FOTNS e FOTS, o mais precocemente possível.

A combinação entre os dados da CranFlow®/BBAC/FO, da HPO/OMIM e da literatura (Leppig et al., 1987; Wyszynski, Sarkozi e Czeizel, 2006; ACPA, 2009; Rozendaal et al., 2011; Chambers, 2011; Merks et al., 2013; Hartzell e Kilpatrick, 2014; Monlleó et al., 2015), permitiram a construção dos fluxogramas de apoio à investigação de indivíduos com FOT para utilização pelos profissionais da atenção não especializada. Estes apresentam poucas diferenças entre si e poderiam ser agrupados. Entretanto, neste momento, optou-se por diferenciar por topografia de FOT. Em programa de capacitação onde a pesquisa de dismorfismos seria um dos tópicos é possível que este fluxograma possa ser unificado.

A abordagem aqui proposta permitiu embasar de forma consistente, quer pela amostra clínica estudada, quer pela revisão das bases de dados de apoio diagnóstico, fatores de risco e sinais de alerta para identificação de FOTS que podem ser observados em diferentes níveis de atenção à saúde.

Os fatores de risco identificados regionalmente por meio dos dados registrados na CranFlow®-BBAC/FO poderiam embasar ações específicas de educação em saúde. Por outro lado, a avaliação clínica realizada por meio dos fluxogramas de apoio diagnóstico desenvolvidos neste estudo poderiam identificar precocemente casos que mereceriam investigação precoce de anomalias associadas visando à identificação de FOTS e intervenção, quanto pertinente.

Os resultados apresentados são aplicáveis de imediato na atenção à saúde e poderiam ser utilizados para capacitação dos profissionais da saúde, por meio de treinamento matricial. Esta estratégia contribuiria para favorecer os cuidados multiprofissionais e, em consequência, o tratamento, a reabilitação global do indivíduo com FOT e sua inserção social.

CONCLUSÕES

Os resultados obtidos nesse estudo permitem concluir que:

1. A amostra registrada de maneira padronizada na CranFlow®-BBAC/FO está de acordo com a literatura mundial e, portanto, é representativa da população de indivíduos com FOT. As diferenças regionais com relação a fatores de risco permitem adoção de ações de educação em saúde específicas;
2. As anomalias associadas à FOTS, identificadas na HPO/OMIM, mas frequentes são hipertelorismo, baixa estatura, criptorquidia, microcefalia e defeitos de septo com discretas variações dependendo da topografia da fenda;
3. A combinação das informações e sinais associados à FOTS na CranFlow®-BBAC/FO e HPO/OMIM, permitiu considerar como sinais de alerta para FOTS, ao exame físico, microcefalia, hipertelorismo ocular e micrognatia. Já com propedêutica armada, alterações do sistema cardiovascular, sendo o principal sinal defeitos de septo, e alterações do SNC, cujo sinal mais frequente foi hipoplasia/aplasia do corpo caloso. Existem pequenas diferenças de acordo com a topografia da FOT;
4. A partir das análises efetuadas, a identificação dos sinais de alerta para FOTS permitiu a construção de fluxogramas de apoio à investigação de indivíduos com FOT. Estes têm importância global para a disseminação de estratégias comuns de avaliação clínico-diagnóstica e intervenção terapêutica precoce.

REFERÊNCIAS

Allori A, Mulliken JB, Meara JG, Shusterman S, Marcus JR. On behalf of the CleftKit Collaboration. Classification of cleft lip/palate: then and now. *Cleft Palate Craniofac J* (in press).

Altunhan H, Annagür A, Konak M, Ertugrul S, Örs R, Koc H. The incidence of congenital anomalies associated with cleft palate/cleft lip and palate in neonates in the Konya region, Turkey. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2012; 50:541-544.

American Cleft Palate-Craniofacial Association. Parameters for evaluation and treatment of patients with cleft lip/palate or other craniofacial anomalies. ACPA, revised edition, november 2009.

Amstalden-Mendes LG, Gil-da-Silva-Lopes VL. Fenda de lábio e ou palato: recursos para alimentação antes da correção cirúrgica. *Rev. Ciênc. Méd. Campinas*. 2006;15(5):437-448.

Anjos FS, Bueno BH, Lipinski-Figueiredo E, Porciuncula CGG, Gil-da-Silva-Lopes VL, Monlleó IL. Family care practitioners experience with individuals with orofacial clefts in Brazil. *Cad. Saúde Colet.*, 2013, Rio de Janeiro, 21 (3): 237-44.

Araujo TK, Secolin R, Félix TM, de Souza LT, Fontes MIB, Monlleo IL, et al. A multicentric association study between 39 genes and nonsyndromic cleft lip and palate in a Brazilian population. *J Cranio-Maxillofacial Surgery*; 2015. [oi:http://dx.doi.org/10.1016/j.jcms.2015.07.026](http://dx.doi.org/10.1016/j.jcms.2015.07.026).

Araújo TK, Simioni M, Félix MT, de Souza LT, Fontes MIB, Monlleo IL, et al., "Preliminary Analysis of the Nonsynonymous Polymorphism rs17563 in BMP4 Gene in Brazilian Population Suggests Protection for Nonsyndromic Cleft Lip and Palate," *Plastic Surgery International*, vol. 2012, Article ID 247104, 5 pages, 2012. [doi:10.1155/2012/247104](https://doi.org/10.1155/2012/247104).

Aylsworth AS, Allori AC, Pimenta LA, Marcus JR, Harmsen KG, Watkins SE, et al. (2015), Issues involved in the phenotypic classification of orofacial clefts ascertained through a state birth defects registry for the north carolina cleft outcomes study. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*, 103:899-903. doi:10.1002/bdra.23415.

Bailey LJ, Johnston MC, Billet J. Effects of carbon monoxide and hypoxia on cleft lip in A/J mice. *Cleft Palate Craniofac J*. 1995;32(1):14-9. [PubMed: 7727482].

Bannister P. Conduta na alimentação inicial. In: Watson ACH, Sell D, Agrunwell P. Tratamento de fissura labial e fenda palatina. São Paulo: Santos Editora; 2005;p.137-147.

Basso MCS. Conhecimento de Futuros profissionais da Saúde sobre aspectos de importância multiprofissional de indivíduos com fendas de lábio e (ou) palato. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) - Universidade Estadual de Campinas;2011.

Beltrão KI. Alfabetização por raça e sexo na Região Nordeste do Brasil: um modelo linear generalizado para explicar a evolução no período 1940-2000/Kaizô Iwakami Beltrão. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Ciências Estatísticas, 2004.

Blanco R, Colombo A, Suazo J. Maternal obesity is a risk factor for orofacial clefts: a meta-analysis. *Br J Oral Maxillofac Surg* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjoms.2015.05.017>.

Broder HL, Smith FB, Strauss RP. Effects of visible and invisible orofacial defects on self-perception and adjustment across developmental eras and gender. *Cleft Palate Craniofac J*. 1994,Nov;31(6):429-36.

Butali A, Little J, Chevrier C, Cordier S, Steegers-Theunissen R, Jugessur A, et al. Folic acid supplementation use and the MTHFR C677T polymorphism in orofacial clefts etiology: An individual participant data pooled-analysis. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2013;97:509-514.

Castilla EE, Luquetti DV. Brazil: Public Health Genomics. *Public Health Genomics* 2009;12:53-58.

Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas. I Levantamento Nacional sobre os Padrões de Consumo de Álcool na População Brasileira, 2007. São Paulo: CEBRID, 2007.

Chambers CD. Value of the small cohort study including a physical examination for minor structural defects in identifying new human teratogens. *Congenital Anomalies*. 2011;51:16-20.

Código Internacional de Doenças (CID10) [Disponível em: <http://www.datasus.gov.br/cid10/V2008/cid10.htm>]

Conte F, Oti M, Dixon J, Carels CE, Rubini M, Zhou H. Systematic analysis of copy number variants of a large cohort of orofacial cleft patients identifies candidate genes for orofacial clefts *Hum Genet*. 2016 Jan;135(1):41-59. doi:10.1007/s00439-015-1606-x. Epub 2015 Nov 11.

Damiano PC, Tyler MC, Romiti PA, Druschel C, Austin AA, Burnett W, et al: primary care physicians experience with children with oral clefts in three states. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010 Oct 1

Demografia Médica 2015: Seis especialidades respondem por metade dos titulados (CFM, 2015) [Disponível em: http://portal.cfm.org.br/index.php?option=com_content&view=article&id=25874]

Donnai D. Genetic services. *Clin Genet*. 2002 Jan;61(1):1-6.

Di Ninno CQMS, Santos PG, Syrion IMF, Bueno MG. A influência da época do diagnóstico das fissuras labiopalatinas. *Anais do Congresso Brasileiro de Fonoaudiologia*. Foz do Iguaçu, 2004.

Dixon MJ, Marazita ML, Beaty TH, Murray JC. Cleft lip and palate: understanding genetic and environmental influences. *Nature Reviews. Genetics*. 2011;12(3):167-78.

Fontes MIB. Contribuições para a formulação de estratégias para investigação genética de fendas orofaciais típicas sindrômicas [Tese-Doutorado]. Campinas(SP):Universidade Estadual de Campinas;2016.

Garne E, Dolk H, Loane M, Wellesley D, Barisic I, Calzolari E. EUROCAT Working Group, et al. Paper 5: Surveillance of Multiple Congenital Anomalies: Implementation of a Computer Algorithm in European Registers for Classification of Cases. *Birth Defects Research (Part A)*. 2001;91:S44-S50.

Genisca AE, Frías JL, Broussard CS, Honein MA, Lammer EJ, Moore CA, et al. Orofacial Clefts in the National Birth Defects Prevention Study, 1997-2004. *American Journal Of Medical Genetics Part A*. 2009;149A:1149-58.

Gil-da-Silva-Lopes VL, Monlleó IL(Risk factors and the prevention of oral clefts. *Braz. oral res.* vol.28 no.spe São Paulo 2014 Epub Jan 12, 2014.

Grow JL, Lehman JA. A local perspective on the initial management of children with cleft lip and palate by primary care physicians. *Cleft Palate Craniofac J*. 2002 Sep; 39(5):535-40.

Harville EW, Wilcox AJ, Lie RT, Vindenes H, Abyholm F. Cleft lip and palate versus cleft lip only: are they distinct defects? *Am J Epidemiol* 2005;162:448-53.

Hartzell LD e Kilpatrick LA. Diagnosis and Management of Patients with Clefts : A Comprehensive and Interdisciplinary Approach. *Otolaryngol Clin North Am*. 2014 Oct;47(5):821-52. doi: 10.1016/j.otc.2014.06.010.

Hennekam RC, Biesecker LG, Allanson JE, Hall JG, Opitz JM, Temple IK, et al.. Elements of morphology: general terms for congenital anomalies. *Am J Med Genet* 2013;Part A.161A:2726-33.

Herkraht AP, Herkraht FJ, Rebelo MA, Vettore MV. Parental age as a risk factor for non-syndromic oral clefts: a metaanalysis. *J Dent*. 2012,Jan;40(1):3-14.

Horovitz DDG, Ferraz VEF, Dain S, et al. Genetic services and testing in Brazil. *J Community Genet*; 2013;4:355-75.

Horovitz DDG, Llerena JC, Mattos RA. Atenção aos defeitos congênitos no Brasil: características do atendimento e propostas para formulação de políticas públicas em genética clínica. *Cad Saude Publica*; 2006;22:2599-2609.

http://www.who.int/genomics/anomalies/cumulative_data/en/ [Acesso: 24/02/2016].

Human Phenotype Ontology (HPO). Disponível em: <http://human-phenotype-ontology.github.io/2016/02/05/browser.html>. [Acesso: 23/02/2016].

Human Phenotype Ontology (HPO). Disponível em: <http://human-phenotype-ontology.github.io/> [Acesso: 28/05/2016].

I Levantamento Nacional sobre os padrões de consumo de álcool na população brasileira / Elaboração, redação e organização: Laranjeira R, et al. Revisão técnica científica: Paulina do Carmo Arruda Vieira Duarte. Brasília: Secretaria Nacional Antidrogas, 2007.

ICBDSR: International Centre for Birth Defects Surveillance and Research. Annual Report 2007.2009. <http://www.icbdsr.org>.

Instituto brasileiro de estatística (IBGE). Disponível em <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaodevida/indicadoresminimos/tabela3.shtm> (Acesso: 26/02/2016).

IPDTC Working Group: Prevalence at birth of cleft lip with or without cleft palate. Data from the International Perinatal Database of Typical Oral Clefts (IPDTC). Cleft Palate-Craniofac J 2011;48:66-81.

Jones J, Canady JW, Brookes JT, Wehby GL, Schutte BC, Murray JC, et al. Wound Complications Following Cleft Repair in Children with Van der Woude Syndrome. J Craniofac Surg 2010, 21(5): 1350-1353.

Jones KL, Jones MC, Del Campo M. Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation. 7th ed. Philadelphia, Pa: Saunders; 2013.

Jugessur A, Wilcox AJ, Murray JC, Gjessing HK, Nguyen TT, Nilsen RM, et al. Assessing the impact of nicotine dependence genes on the risk of facial clefts: An example of the use of national registry and biobank data. Nor Epidemiol. 2012 ; 21(2): 241-50.

Köhler S, Doelken SC, Mungall CJ, Bauer S, Firth HV, Bailleul-Forestier I, et al. The Human Phenotype Ontology project: linking molecular biology and disease through phenotype data Nucl. Acids Res. 2014, January;42(D1):D966-D974 doi:10.1093/nar/gkt1026.

Kramer FJ, Gruber R, Fialka F, Sinikovic B, Hahn W, Schliephake H. Quality of life in school-age children with orofacial clefts and their families. *J Craniofac Surg*. 2009, Nov;20(6):2061-6. doi: 10.1097/SCS.0b013e3181be8892.

Leppig KA, Werler MM, Cann CI, Cook CA, Holmes LB. Predictive value of minor anomalies. I. Association with *Major* malformations. *The Journal of Pediatrics*. 1987;110(4):531-7.

Leslie EJ, Marazita ML. Genetics of cleft lip and cleft palate. *American Journal of Medical Genetics. Parte C, Seminars in Medical Genetics (United States)*. 2013;163C(4):246-58.

Little J, Cardy A, Munger RG. Tobacco smoking and oral clefts: a meta-analysis. *Bulletin of the World Health Organization*. 2004;82(3):213-8. [PubMed: 15112010].

Luijsterburg AJM, Vermeij-Keers C. Ten years recording common oral clefts with a new descriptive system. *Cleft Palate Craniofac J* 2011;48:173-82.

Maarse W, Rozendaal AM, Pajkrt E, Vermeij-Keers C, van der Molen ABM, van den Boogaard MJ. Systematic review of associated structural and chromosomal defects in oral clefts: when is prenatal genetic analysis indicated? *J Med Genet* 2012;49:490-8. doi:10.1136/jmedgenet-2012-101013.

Marazita ML. The Evolution of Human Genetic Studies of Cleft Lip and Cleft Palate. *Annual Review of Genomics and Human Genetics (California)*. 2012;13:263-83.

Mathias B, Forrester BS, Ruth D, Merz MS. Structural Birth Defects Associated With Oral Clefts in Hawaii, 1986 to 2001. *Cleft Palate-Craniofacial Journal*. May 2006; 43(3):352-62.

Matulevičienė A, Preikšaitienė E, Linkevičienė L, Radavičius M, Molytė A, Utkus A, et al. Heterogeneity of Oral Clefts in Relation to Associated Congenital Anomalies. *Medicina (Kaunas)*. 2013;49(2):61-6. *Med Genet A* 161A:2726-2733.

Merks JHM, van Karnebeek CDM, Caron HN, Hennekam RCM. Phenotypic Abnormalities: Terminology and Classification. *American Journal of Medical Genetics*. 2013;123A:211-30.

Monlleó IL, de Barros AGR, Fontes MIB, de Andrade AKM, Brito GM, do Nascimento DLL, et al. Diagnostic implications of associated defects in patients with typical orofacial clefts. *J Pediatr (Rio J)*. 2015;91(5):485-92.

Monlleó IL, Fontes MIB, Ribeiro EM, Souza J, Leal GF, Vera Gil-da Silva-Lopes V, et al. Implementing the Brazilian Database on Orofacial Clefts. *Plastic Surgery International*. 2013;2013:10 pages.

Monlleó IL, Gil-da-Silva-Lopes VL. Anomalias craniofaciais: descrição e avaliação das características gerais da atenção no Sistema Único de Saúde. *Caderno de Saúde Pública*. 2006a;22:913-22.

Mossey PA, Little J, Munger RG, Dixon MJ, Shaw WC. Cleft lip and palate. *Lancet*. 2009;374:1773-85.

Mossey PA, Shaw WC, Munger RG, Murray JC, Murthy J, Little J. Global oral health inequalities: challenges in the prevention and management of orofacial clefts and potential solutions. *Advances in Dental Research*. 2011;23(2):247-58.

Nogueira RJN. Fatores preponderantes para a nutrição de indivíduos com fenda orofacial típica e propostas para seu manejo [Tese-Doutorado]. Campinas(SP):Universidade Estadual de Campinas;2011.

Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM[®]. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD), (09/02/2016). World Wide Web URL: <http://omim.org/>

Persson M, Becker M, Svensson H. Academic achievement in individuals with cleft: a population-based register study. *Cleft Palate Craniofac J*. 2012;49:153-9.

Portal Saúde. <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/898-sas-raiz/daet-raiz/media-e-alta-complexidade/l3-media-e-alta-complexidade/12824-estabelecimentos-de-saude-habilitados-fissura-labiopalatal> [Acesso: 01/06/2016]

Rittler M, Cosentino V, López-Camelo JS, Murray JC, Wehby G, Castilla EE. Associated Anomalies Among Infants With Oral Clefts at Birth and During a 1-year Follow-Up. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2011;155:1588-96.

Rojnueangnit K, Mikhail FM, Cui X, Yu S, Robin NH. Predictor(s) of Abnormal Array Comparative Genomic Hybridization Results in Patients With Cleft Lip and/or Palate. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*. November,2015;52(6) pp.724-31.

Rozendaal AM, Luijsterburg AJM, Ongkosuwito EM, Van den Boogaard MJ, de Vries E, Hovius SER, et al. Delayed diagnosis and underreporting of congenital anomalies associated with oral clefts in the Netherlands: a national validation study. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2011;65:780-90.

Saal HM. Classification and description of nonsyndromic clefts. In: Wyszynski DF. *Cleft Lip and Palate from Origin to Treatment*. New York: Oxford University Press; 47-52, 2002.

Sabbagh HJ, Hassan MHA, Innes NPT, Elkodary HM, Little J, Mossey PA. Passive Smoking in the Etiology of Non-Syndromic Orofacial Clefts: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cray J, ed. *PLoS ONE*. 2015;10(3):e0116963. doi:10.1371/journal.pone.0116963.

Sárközi A, Wyszynski DF, Czeizel AE. Oral clefts with associated anomalies: findings in the Hungarian Congenital Abnormality Registry. *BioMed Central Oral Health*. 2005; 5(4):6 pages.

Sekhon PS, Ethunandan M, Markus AF, Krishnan G, Rao CB. Congenital Anomalies Associated With Cleft Lip and Palate-An Analysis of 1623 Consecutive Patients. *Cleft Palate-Craniofacial Journal*. July,2011;48(4):371-8.

Setó-Salvia N, Stanier P. Genetics of cleft lip and/or cleft palate: Association with other common anomalies. *European Journal of Medical Genetics*. 2014;xxx:1-13.

Shi M, Wehby GL, Murray JC. Review on genetic variants and maternal smoking in the etiology of oral clefts and other birth defects. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2008;84(1):16-29. [PubMed: 18383123].

Shkoukani MA, Chen M, Vong A. Cleft lip—a comprehensive review. *Front Pediatr*. 2013;1:53.doi:10.3389/fped.2013.00053.

Shprintzen RJ, Siegel-Sadewitz VL, Amato J, Golberg RB. Anomalies associated with cleft lip, cleft palate, or both. *Am J Med Genet*. 1985;20:585-95.

Stanier P, Moore GE. Genetics of cleft lip and palate: syndromic genes contribute to the incidence of non-syndromic clefts. *Hum Mol Genet.* 2004;13:R73---81.

Strauss RP, Sharp MC, Lorch SC, Kachalia B. Physicians and the communication of "bad news": parent experiences of being informed of their child's cleft lip and/or palate. *Pediatrics.* 1995 Jul; 96(1 Pt 1):82.

Tolarová MM, Cervenka J. Classification and birth prevalence of orofacial clefts. *Am J Med Genet.* 1998,Jan;13;75(2):126-37.

Turner L, Jacobsen C, Humenczuk M, Singhal VK, Moore D, Bell H. The effects of lactation education and a prosthetic obturator appliance on feeding efficiency in infants with cleft lip and palate. *Cleft Palate Craniofac J* 2001; 38(5):519-24.

Vieira AR. Unraveling human cleft lip and palate research. *J Dent Res.* 2008;87(2):119-25.

Wehby GL, Cassell CH. The impact of orofacial clefts on quality of life and healthcare use and costs. *Oral Dis.* 2010;16:3-10.

Wehby GL, Collet B, Barron S, Romitti PA, Ansley TN, Speltz M. Academic achievement of children and adolescents with oral clefts. *Pediatrics.* 2014; 133:785-92.

Wehby GL, Félix TM, Goco N, Richieri-Costa A, Chakraborty H, Souza J, et al. High dosage folic acid supplementation, oral cleft recurrence and fetal growth. *Int J Environ Res Public Health.* 2013 Feb 4;10(2):590-605.

Wehby GL. Avançando e priorizando a pesquisa sobre fissuras orais no Brasil. *Jornal de pediatria (Rio de janeiro).* 2013;89(2):112-5.

Weller M, Tanieri M, Pereira JC, Almeida EDS, Kok F and Santos S. Consanguineous unions and the burden of disability: A population-based study in communities of Northeastern Brazil. *Am. J. Hum. Biol..* 2012;24:835-40. doi: 10.1002/ajhb.22328.

World Health Organization. Global strategies to reduce the health-care burden of craniofacial anomalies. Geneva: WHO, 2002.

World Health Organization (WHO). Addressing the global challenges of craniofacial anomalies. Geneva, WHO, 2006.

World Health Organization (WHO). Geneva, WHO, 2007.

World Health Organization (WHO). Preventing chronic disease: a vital investment, World Health Organization. Geneva, WHO, 2005.

Wyszynski DF, Sárközi A, Czeizel AE. Oral Clefts with Associated Anomalies: Methodological Issues. Cleft Palate-Craniofacial Journal. 2006;43(1):1-6.

ANEXO 1

Fatores de risco ambiental e genes que interagem e contribuem para FOT:

Fator	Gene
Álcool	<i>TGFB3 (14q24.3), MSX1 (4p16.1), ADH1C (4q23)</i>
Cigarro	<i>TGFA (2p13), TGFB3(14q24.3), MSX1(4p16.1), IRF6 (1q32), GSTT1 (22q11), NOS3 (7q36.1), CYP1A1 (15q24.1), CYP2E1 (10q26.3), EPHX1 (1q42.12), HIF1A (14q23.2), AHR (7p21.1), NAT2 (8p22), NQO1 (16q22.1), SULT1A1 (16p11.2), UGT1A7 (2q37.1), GABBR2 (9q22.33), DDC (7p12.2-p12.1), CHRNA4 (20q13.33)</i>
Pesticidas	<i>EPHX1 (1q42.12), GSTM1 (1p13.3), GSTT1 (22q11.2), NAT1 (8p22), NAT2 (8p22), CYP1A1 (15q24.1), AHR(7p21.1), NOS3 (7q36.1), CYP1A1 (15q24.1, CYP1B1 (2p22.2), CYP2E1(10q26.3), HIF1A (14q23.2), NQO1 (16q22.1), SULT1A1 (16p11.2), UGT1A7 (2q37.1), GABBR2 (9q22.33), DDC (7p12.2-p12.1), CHRNA4 (20q13.33)</i>
Suplementos vitamínicos	<i>TGFA(2p13), RARA (17q21.2), MTHFR (1p36.22), RFC1 (1p14), IRF6 (1q32.2)</i>

Fonte: Shi, Wehby e Murray, 2008; Mossey et al, 2009; Dixon et al, 2011; Jugessur et al.,2012; Butali et al, 2013

ANEXO 2

**COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA DA UNICAMP -
CAMPUS CAMPINAS****PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: PROPOSTA PARA INSERÇÃO DA GENÉTICA CLÍNICA NA ATENÇÃO DE PORTADORES DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE.

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: 2

CAAE: 35316314.9.1001.5404

Instituição Proponente: Faculdade de Ciências Médicas - UNICAMP

Patrocinador Principal: CONS NAC DE DESENVOLVIMENTO CIENTIFICO E TECNOLÓGICO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.110.662

Data da Relatoria: 26/05/2015

Apresentação do Projeto:

Trata-se de emenda ao projeto original, aprovado por este CEP, solicitando as seguintes alterações:

- 1) Inserção da pesquisadora Elaine Lustosa Mendes como mestranda que realizara parte do trabalho especificado na carta adendo;
- 2) Inclusão de objetivo específico, ressaltado no quadro abaixo.
- 3) Inclusão de TCLE referente à emenda em pauta.

Objetivo da Pesquisa:

o projeto recebeu o acréscimo do objetivo específico abaixo:

- Reconhecer o grau de acurácia e concordância na identificação de sinais clínicos do tipo minor (aqueles que não necessitam de tratamento ou correção cirúrgica) e major, com intuito de padronizar a avaliação clínica-dismorfológica dos pacientes.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS



Continuação do Parecer: 1.110.662

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

- Não alterados em relação ao projeto original.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Para atender ao novo objetivo inserido no projeto, pesquisadores apresentam os seguintes procedimentos:

- " Será enviado para geneticistas voluntários um e-mail convidando à participação e preenchimento de avaliação clínica, através de email questionário. O instrumento a ser utilizado será iniciado por identificação, explicação sobre o objetivo do questionário e campo de aceite da participação da avaliação (TCLE). Somente após o consentimento, será enviado segundo e-mail com link para área de avaliação, com fotos e formulário. O questionário será construído com Google Form ou SurveyMonkey, e utilizará fotos pré-selecionadas e disponíveis em área segura no servidor dedicado à BBFO, seguidas de questões de exame físico idênticas as referida base de dados. A análise das respostas ao exame clínico será feita sem identificação do médico geneticista e as fotos no instrumento não serão identificadas. O sigilo de pacientes e médicos será mantido, visto que não serão divulgadas fotos ou identificação dos mesmos na divulgação dos resultados deste objetivo. Os geneticistas convidados a participar serão os integrantes da base de dados e os relacionados na lista de associados na Sociedade Brasileira de Genética Médica disponíveis no site da mesma.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Para a presente emenda, foram anexados os seguintes documentos à Plataforma Brasil:

- Formulário de informações básicas do projeto, com apresentação da emenda em campo correspondente.
- 2- Projeto detalhado, ressaltando os itens modificados e relativos a esta emenda.
- 3- Instrumento que contempla os sinais clínicos a serem identificados na avaliação de quadro dismorfológico.

Recomendações:

O instrumento de avaliação de sinais dismorfológicos está sem título, contém fotos sem legenda, soltas no texto. Esta relatoria considera que este instrumento será otimizado e devidamente identificado entre os documentos apresentados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

- CEP está ciente da inclusão da pesquisadora citada, para realização do estudo especificado na carta adendo, além do objetivo específico incluído no projeto.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS



Continuação do Parecer: 1.110.662

- novo TCLE está adequado e contempla os preceitos da Res. CNS 466-2012.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

- O sujeito de pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado.

- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado.

- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.

- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA DA UNICAMP -
CAMPUS CAMPINAS



Continuação do Parecer: 1.110.662

deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

-Lembramos que segundo a Resolução 466/2012 , item XI.2 letra e, "cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento".

CAMPINAS, 17 de Junho de 2015

Assinado por:
Renata Maria dos Santos Celeghini
(Coordenador)

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

ANEXO 3**O PROJETO CRÂNIO-FACE BRASIL E A BASE BRASILEIRA DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS**

O Projeto Crânio-Face Brasil (PCFB), criado em 2003, foi a primeira iniciativa para reunir informações em nível nacional sobre tratamento e prevenção de anomalias craniofaciais, com o objetivo de promover a troca de conhecimentos entre os profissionais e melhorar o atendimento aos pacientes. Trata-se projeto contínuo, multicêntrico e interinstitucional baseado em genética comunitária, com contribuições de diferentes profissionais.

Esta proposta foi baseada na reflexão sobre vários desafios reconhecidos para atenção à saúde de indivíduos com anomalias craniofaciais que incluíam as dificuldades para encaminhamento, tratamento de suporte, avaliação genético-clínica e aconselhamento genético, falta de informação dos pais de portadores de FOT para adoção de cuidados básicos, como alimentação e estimulação de fala e linguagem e falta de conhecimento de profissionais de saúde não especializados para manejar o seguimento clínico dos afetados.

Além de estudos de investigação clínico-etiológica, dois outros aspectos importantes estiveram presentes desde a concepção dos trabalhos: o levantamento das necessidades de saúde das pessoas com anomalias craniofaciais com a elaboração de propostas para aplicação em Saúde Pública e delineamento de ações de Educação Continuada - entendida como a melhor estratégia para garantir a eficiência na atenção à saúde.

Em 2008, foi iniciada a coleta de informações na Base Brasileira de Dados Clínicos e Familiares de Fendas Orofaciais (BDCF) que tem mantido coleta de dados ininterruptamente. Mais recentemente, foi desenvolvida a base dados digital para registro e seguimento evolutivo de anomalias craniofaciais, o Cranflow®/Base Brasileira de Anomalias Craniofaciais (Cranflow®/BBAC). Nesta, há um módulo específico para fendas orofaciais, o Cranflow®/BBAC-Fendas Orofaciais (CranFlow®-BBAC/FO). A coleta de informações é realizada de maneira cooperativa

por pesquisadores vinculados ao PCFB em 13 centros de atendimento a pacientes com FOT.

Os serviços atualmente participantes são (Fig.1):

- 1.** Centro de Atendimento Integral ao Fissurado Labiopalatal - CAIF (Curitiba-PR);
- 2.** Centrinho Prefeito Luiz Gomes (Joinville - SC);
- 3.** Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre - HCPA (Porto Alegre-RS);
- 4.** Serviço de Genética do Hospital Infantil Albert Sabin – HIAS (Fortaleza-CE);
- 5.** Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas - HC-Unicamp (Campinas-SP);
- 6.** Serviço de Genética da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto - HB/SJRP (São José do Rio Preto-SP);
- 7.** Serviço de Genética Médica do Hospital Universitário Prof. Alberto Antunes - HUPAA/UFAL (Maceió-AL);
- 8.** Centro de Tratamento de Anomalias Craniofaciais (CTAC) (Rio de Janeiro, RJ);
- 9.** Hospital da Criança da Universidade Federal de Natal (Natal-RN);
- 10.** Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais - São Paulo (São Paulo-SP);
- 11.** Laboratório de Citogenética da Universidade de Ciências da Saúde de Alagoas (Maceió-AL);
- 12.** Centro de Atendimento Integral à Saúde da Mulher (CAISM), (Campinas-SP);
- 13.** Centro de Atenção aos Defeitos da Face (CADEFI) (Recife-PE).



Figura 1- Representação esquemática do mapa do Brasil evidenciando os Centros participantes da CranFlow®-BBAC/FO.

Todos os serviços participantes receberem treinamento para utilizar a aplicação no CranFlow®-BBAC/FO. Este, em linhas gerais, procede da seguinte maneira: **1-** após a anuência do paciente ou de seu responsável é solicitada a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido; **2-** os dados da avaliação são registrados eletronicamente a partir de protocolo clínico padronizado; **3-** durante a consulta ambulatorial, ocorre a coleta e envio de material biológico para o biorrepositório do PCFB sediado no Laboratório de Citogenética e Citogenômica da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp; **4-** é realizada validação dos dados no centro coordenador com auxílio de profissionais da enfermagem treinados; **5-** os casos são codificados por médicos geneticistas do PCFB.

A etapa de validação dos dados ocorre no centro coordenador. Nela, enfermeiros treinados verificam os formulários e identificam inconsistências no preenchimento do protocolo. Após essa verificação, um e-mail é enviado para o

responsável pelo registro no centro colaborador informando o status dos formulários. Aqueles adequadamente preenchidos são classificados como “Validado” e a partir de então não são passíveis de edição, aqueles preenchidos inadequadamente são classificados como “Campos incorretos” e aguardam correções por parte do centro participante para nova verificação e validação.

A codificação e classificação da FOF e defeitos associados são realizadas por médicos geneticistas com experiência em dismorfologia, utilizando os métodos descritos por Monlleó et al (2013). As seguintes definições são adotadas (Leppig et al., 1987; Wyszynski, Sárközi e Czeizel, 2006; IPDTC, 2011):

- Defeito *minor*: anormalidades morfológicas que não implicam em dano estético ou funcional significativo;
- Defeito *major*: anormalidades morfológicas que têm impacto relevante sobre a saúde e podem levar à morte, incapacidade permanente ou grave dano cosmético. Requerem, portanto, intervenção clínica ou cirúrgica.

A CranFlow®-BBAC/FO calcula automaticamente o número de sinais assinalado pelo médico assistente então o coordenador classifica o caso clinicamente em:

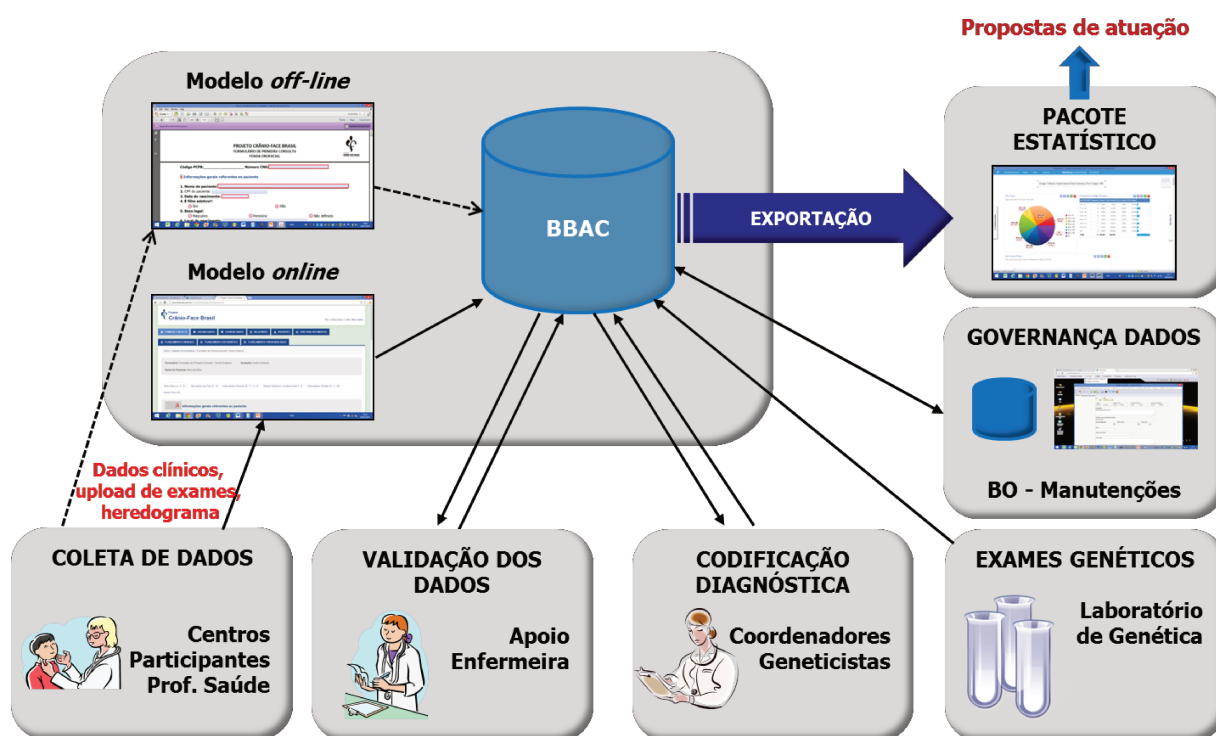
- FOT não sindrômica (FOTS): quando o único defeito *major* é a FOT e não há suspeita de síndrome específica para o quadro independente da presença de sinais *minor*;
- FOT sindrômica (FOTS): inclui os defeitos aditivos randômicos (associação aleatória de dois ou mais defeitos *major* considerados não relacionados, com fatores etiológicos comprovadamente distintos); os defeitos congênitos múltiplos (quando existe uma combinação de dois ou mais defeitos *major* para os quais nenhum fator etiológico foi demonstrado ou suspeito) e síndromes reconhecidas (conjunto de defeitos *major* ou *minor* ou uma combinação entre eles, devido a um fator etiológico único já demonstrado ou fortemente suspeito com base em sua recorrência em determinado número de casos). A fenda orofacial é obrigatoriamente um dos defeitos *major*.

Após a conclusão da etapa de codificação, as informações sobre características demográficas, características maternas, do recém-nascido e familiar; características etiológicas e características clínicas podem ser exportadas em formato de relatórios independentes por centro/serviço colaborador para análise estatística e posterior formulação de propostas de atuação.

Houve, também, treinamento específico para os usuários para registro de sinais dismórficos, de maneira a subsidiar estudos de correlação genótipo-fenótipo. A nomenclatura dos sinais atende especificações internacionais de acordo com o vocabulário padronizado de anormalidades fenotípicas do HPO (*Human Phenotype Ontology*) (Köhler et al, 2014; <http://human-phenotype-ontology.github.io/> - acesso em maio de 2014). A classificação nosológica da CranFlow®-BBAC/FO é baseada no OMIM (*Online Mendelian Inheritance in Man*) e CID10 (Código Internacional de Doenças). Esta abordagem contribui para homogeneizar a seleção de amostras e ordenar a utilização de novas tecnologias para estudos etiológicos e de correlação genótipo-fenótipo nas FOT.

A CranFlow®-BBAC/FO será utilizada como fonte primária de dados para a realização do presente o estudo.

A Figura 2 representa um fluxograma resumo do processo de coleta e análise dos dados.



Legenda: BBAC: Base Brasileira de Anomalias Craniofaciais; BO: Back Office

Figura 2- Fluxograma resumo do processo de coleta e análise dos dados.

ANEXO 4

PROJETO CRÂNIO-FACE BRASIL
LISTA DE SINAIS MAJOR E MINOR



Sinal Clínico	Tipo	Número HP*
Crânio:		
Assimetria sem sinostose	Minor	HP:0002678
Bossa frontal	Minor	HP:0002007
Craniossinostose	Major	HP:0001363
Cristas supraorbitárias proeminentes ou hipoplásicas	Minor	
Deformidades do crânio sem sinostose	Minor	HP:0000929
Diâmetro bifrontal diminuído	Minor	HP:0004422
Dolicocefalia	Minor	HP:0000268
Fontanela acessória	Minor	HP:0012367
Fontanelas amplas	Minor	HP:0000239
Fontanelas pequenas	Minor	HP:0005486
Macrocefalia (sem hidrocefalia)	Minor	HP:0000256
Microcefalia	Major	HP:0000252
Occipital plano	Minor	HP:0005469
Occipital proeminente	Minor	HP:0000269
Osteófito occipital	Minor	HP:0012294
Plagiocefalia sem sinostose	Minor	HP:0001357
Sutura metópica aberta até o Bregma	Minor	HP:0005556
Cabelo e couro cabeludo:		
Alopecia totalis	Major	HP:0007418
Alterações de pigmentação de cabelos	Minor	HP:0009887
Cabelos com baixa implantação na nuca	Minor	HP:0002162
Cabelos com padrão anômalo, cabelos dirigidos para cima ou anomalias de redemoinho	Minor	HP:0011361
Cabelos ressecados, quebradiços, grossos ou esparsos	Minor	HP:0010719
Defeitos de couro cabeludo	Minor	HP:0001965
Encéfalo:		
Agensia de corpo caloso	Minor	HP:0001274
Anencefalia	Major	HP:0002323
Anomalia de Arnold-Chiari	Major	HP:0002308
Anomalia de Dandy Walker	Major	HP:0001305
Anomalias de septum pellucidum	Minor	HP:0007375
Aplasia/hipoplasia do cerebelo	Major	HP:0007360
Defeitos de formação e migração neuronal	Major	HP:0002269
Disgenesia de corpo caloso	Minor	HP:0006996
Encefaloceles	Major	HP:0002084
Hidrocefalia (exceto secundária a hemorragia intraventricular)	Major	HP:0000238
Hidrocefalia secundária a hemorragia intraventricular	Minor	HP:0000238
Orelhas:		
Anotia	Major	HP:0008772
Apendices pós-auriculares	Minor	HP:0004451
Apêndices, seios, cistos, orifícios/pits ou fístula pré-auriculares	Minor	HP:0000383

PROJETO CRÂNIO-FACE BRASIL
LISTA DE SINAIS MAJOR E MINOR



Sinal Clínico	Tipo	Número HP*
Orelhas (cont.):		
Assimetria de tamanho	Minor	HP:0010722
Aurícula acessória	Minor	HP:0100687
Ausência de tragus	Minor	HP:0011268
Formato rudimentar (orelhas pequenas com semelhança a brotos embrionários)	Major	HP:0011267
Hélix incompleta, espessada ou sobredobrada	Minor	HP:0011039
Lóbulo duplo	Minor	HP:0000363
Macrotia / orelha alargada	Minor	HP:0000400
Meato auditivo externo estreito	Minor	HP:0000402
Microtia (hipoplasia de orelha)	Minor	HP:0008551
Orelha com prega na helix ou no lóbulo	Minor	HP:0008523
Orelha de implantação baixa	Minor	HP:0000369
Orelha dismórfica (em couve-flor, pontuda, achatada no terço superior, etc)	Minor	HP:0000377
Orelha proeminente	Minor	HP:0000412
Orelha rodada posteriormente	Minor	HP:0000358
Orifícios (pits) pós-auriculares	Minor	HP:0008523
Tubérculo de Darwin	Minor	HP:0011261
Face (inclui maxila e mandíbula):		
Agnatia	Major	HP:0009117
Assimetria facial	Minor	HP:0000324
Face alongada	Minor	HP:0000276
Fenda ou agenesia de zigomático	Major	HP:0005557
Hipoplasia de mandíbula	Minor	HP:0000347
Hipoplasia de zigomático	Minor	HP:0010669
Micrognatia significativa com ou sem glossoptose	Major	
Outras deformidades congênitas da face e da mandíbula	Minor	HP:0000271
Paralisia facial	Minor	HP:0010628
Perfil facial achatado	Minor	HP:0012368
Prognatia	Minor	HP:0000303
Retrognatia	Minor	HP:0000278
Sobrelhas, cílios e pálpebras:		
Cílios ausentes ou rarefeitos	Minor	HP:0000561
Cílios longos	Minor	HP:0000527
Coloboma de pálpebra	Minor	HP:0000625
Distiquíase	Minor	HP:0009743
Distopia <i>cantorum</i>	Minor	HP:0000506
Ectrópio	Minor	HP:0000656
Entrópio	Minor	HP:0000621
Epicanto invertido	Minor	HP:0000537
Fenda palpebral oblíqua superior ou inferior	Minor	HP:0200006

PROJETO CRÂNIO-FACE BRASIL
LISTA DE SINAIS MAJOR E MINOR



Sinal Clínico	Tipo	Número HP*
Sobancelhas, cílios e pálpebras (cont.):		
Blefarofimose (diminuição da abertura palpebral)	Major	HP:0000581
Fendas palpebrais pequenas (comprimento abaixo de dois desvios padrões)	Minor	
Fusão completa de pálpebras	Major	HP:0009755
Pálpebras <i>hooded</i> (sobredobrada)	Minor	
Pregas epicânticas	Minor	HP:0000286
Ptose palpebral	Minor	HP:0000508
Sinofrismo ou sobancelhas rarefeitas	Minor	HP:0000534
Globo ocular:		
Aniridia	Major	HP:0000526
Anomalia de pigmentação da íris	Minor	HP:0008034
Cisto dermóide epibulbar	Minor	HP:0200040
Coloboma ocular	Minor	HP:0000589
Esclerótica azulada	Minor	HP:0000592
Estrabismo (esotropia e exotropia)	Minor	HP:0000486
Exoftalmia	Minor	HP:0000520
Hipertelorismo (mensurado) com indicação cirúrgica	Major	HP:0000316
Hipertelorismo (mensurado) sem indicação cirúrgica	Minor	HP:0000316
Hipotelorismo (mensurado) associado a alterações anatômicas de olho e/ou nariz	Major	HP:0000601
Hipotelorismo (mensurado) sem indicação cirúrgica	Minor	HP:0000601
Manchas de Brushfield	Minor	HP:0001088
Microftalmia/anoftalmia/criptoftalmia	Major	HP:0100887
Nistagmo	Major	HP:0000639
Obstrução, estenose ou estreitamento de ducto nasolacrimal	Minor	HP:0000614
Sardas na Iris	Minor	HP:0200064
Nariz:		
Asas nasais hipoplásicas ou com incisuras / hipoplasia alar	Minor	HP:0009924
Atresia de coanas	Major	HP:0000453
Columela curta ou longa	Minor	HP:0009929
Desvio de septo nasal	Minor	HP:0004411
Narinas antevertidas	Minor	HP:0000463
Narinas pequenas	Minor	HP:0009933
Nariz bulboso	Minor	HP:0000414
Nariz tubular	Minor	
Ponta nasal bífida discreta	Minor	HP:0011803
Ponta nasal bífida significativa ou Nariz bífido	Major	HP:0011803
Ponte nasal baixa ou larga	Minor	HP:0000431
Ponte nasal proeminente	Minor	HP:0000426
Raiz nasal alta	Minor	HP:0000426

PROJETO CRÂNIO-FACE BRASIL
LISTA DE SINAIS MAJOR E MINOR



Sinal Clínico	Tipo	Número HP*
Região perioral e lábios:		
Boca grande (macrostomia)	Minor	HP:0000154
Boca pequena (microstomia)	Minor	HP:0000160
Filtrum apagado	Minor	HP:0000319
Fosseta, depressão ou orifício/pit labial	Minor	HP:0100267
Fosseta, depressão ou orifício/pit em comissuras bucais	Minor	HP:0002710
Freios labiais aberrantes	Minor	HP:0000191
Lábios espessos	Minor	HP:0012471
Lábios finos	Minor	HP:0000233
Macroqueilia	Minor	
Cavidade oral:		
Anodontia	Major	HP:0000674
Anomalias do número de dentes (exceto anodontia)	Minor	HP:0006483
Anquiloglossia (língua em gravata)	Major	HP:0010296
Ausência de freio lingual	Minor	
Borda alveolar alargada	Minor	HP:0000187
Dente malformados	Minor	HP:0011061
Dentes neonatais	Minor	HP:0000695
Hipoplasia de esmalte	Minor	HP:0006297
Língua grande (macroglossia)	Minor	HP:0000158
Língua pequena (microglossia)	Minor	HP:0000171
Palato alto e arqueado	Minor	HP:0000218
Palato com fenda submucosa	Minor	HP:0000176
Úvula bífida	Minor	HP:0000193
Pescoço:		
Ausência de timo	Major	HP:0005359
Higroma cístico	Major	HP:0000476
Hipertrofia do timo e outros distúrbios tímicos, exceto ausência	Minor	HP:0000777
Pele redundante	Minor	HP:0005989
Pescoço curto	Minor	HP:0000470
Prega nugal/Pterígio	Minor	HP:0000465
Seio, fístula ou cisto de arco branquial	Minor	HP:0009794
Torcicolo	Minor	HP:0005988
Tórax:		
Anomalia de Klippel-Feil	Major	HP:0004602
Anomalia de Sprengel	Major	HP:0000912
Bifurcação de costela	Minor	HP:0000892
Outras anomalias de costela	Minor	HP:0000772
Costela cervical	Minor	HP:0000891
Deformidades coluna vertebral	Minor	HP:0000925
Deformidades de esterno (peito escavado ou carinato)	Minor	HP:0000766

PROJETO CRÂNIO-FACE BRASIL
LISTA DE SINAIS MAJOR E MINOR



Sinal Clínico	Tipo	Número HP*
Tórax (cont.):		
Fusão vertebral (exceto Klippel-Feil)	Major	HP:002948
Outras anomalias vertebrais	Major	HP:0003468
Espinha bífida oculta	Minor	HP:0003298
Espinha bífida	Major	HP:0002414
Fóvea (cova) em região sacral ou coccígea	Minor	HP:0000960
Hipertelorismo mamilar	Minor	HP:0006610
Hipoplasia/agenesia de clavículas	Minor	HP:0006710
Hipoplasia/agenesia sacral	Minor	HP:0008517
Hipoplasia/aplasia de peitoral maior	Minor	HP:0005258
Mamilo acessório	Minor	HP:0002558
Mamilo invertido	Minor	HP:0003186
Mamilo pequeno, hipoplásico, ausente	Minor	HP:0006709
Mamilos de implantação baixa	Minor	HP:0002562
Meningomielocoele ou meningocele	Major	HP:0002435
Processo xifóide bífido	Minor	HP:0010309
Tórax assimétrico	Minor	HP:0001555
Tórax em colete, barril, armadura	Minor	HP:0001552
Parede abdominal:		
Anomalia de umbigo, implantação umbilical baixa ou hérnia umbilical	Minor	HP:0001551
Ausência de músculos retos abdominais	Major	HP:0005199
História de artéria umbilical única	Minor	HP:0001195
Diástase de retos abdominais	Minor	HP:0001540
Gastrosquise	Major	HP:0001543
Hérnia inguinal em meninas (quando peso ao nascimento >= 2500 g)	Major	HP:0000023
Hérnia inguinal em meninos	Minor	HP:0000023
Onfalocele	Major	HP:0001539
Membros (exceto mãos e pés):		
Anel de constrição	Minor	HP:0009775
Anteversão do fêmur	Minor	HP:0002980
Arqueamento de braço, antebraço, coxa ou perna	Minor	HP:0006487
Artrogripose	Major	HP:0011729
Assimetria entre membros	Minor	HP:0100556
Ausência completa ou parcial de membros	Major	HP:0009815
Deformidades em valgo	Minor	HP:0002857
Deformidades em varo	Minor	HP:0002970
Deformidades em recurvato	Minor	HP:0002816
Fóvea (cova) em ombros	Minor	HP:0010782
Hiperextensibilidade das articulações	Minor	HP:0001382
Luxação congênita de quadril	Major	HP:0001374
Subluxação ou clique de quadril	Minor	HP:0002827

PROJETO CRÂNIO-FACE BRASIL
LISTA DE SINAIS MAJOR E MINOR



Sinal Clínico	Tipo	Número HP*
Membros (exceto mãos e pés) (cont.):		
Torção de tíbia	Minor	HP:0100694
Mãos:		
Braquidactilia (mãos)	Minor	HP:0001156
Camptodactilia (mãos)	Major	HP:0100490
Clinodactilia do 5º dedo (mãos)	Minor	HP:0004220
Dedos afilados (mãos)	Minor	HP:0001238
Dedos alongados (mãos)	Minor	HP:0100807
Dedos encurtados (mãos)	Minor	HP:0009381
Defeitos transversos terminais (exceto ectrodactilia) (mãos)	Major	HP:0005927
Desvio ou sobreposição de dedos (mãos)	Minor	HP:0004097
Ectrodactilia (fenda/pata de lagosta) (mãos)	Major	HP:0001171
Encurtamento de 4º dedo (mãos)	Minor	HP:0009280
Encurtamento de 5º dedo (mãos)	Minor	HP:0009237
Encurtamento do 4º metacarpo	Minor	HP:0010042
Oligodactilia (redução do número de dedos) (mãos)	Minor	HP:0001180
Polegar alargado ou trifalângico	Minor	HP:0009602
Polidactilia pós-axial articulada (mãos)	Major	HP:0001162
Polidactilia pós-axial mínima em Afro-Americanos (mãos)	Minor	HP:0005676
Polidactilia pré-axial (mãos)	Major	HP:0001177
Prega palmar única	Minor	HP:0000954
Pregas palmares/interfalangeanas extras ou ausentes	Minor	HP:0006143
Sindactilia cutânea com +/- sinostose (mãos)	Major	HP:0010554
Pés:		
Aumento de espaço entre o hálux e segundo dedo do pé	Minor	HP:0001852
Braquidactilia (pés)	Minor	HP:0001156
Calcâneo proeminente	Minor	HP:0012428
Camptodactilia (pés)	Minor	HP:0001836
Clinodactilia (pés)	Minor	HP:0003795
Dedos afilados (pés)	Minor	HP:0011308
Dedos alongados (pés)	Minor	HP:0010511
Dedos encurtados (pés)	Minor	HP:0001831
Defeitos transversos terminais (exceto ectrodactilia) (pés)	Major	HP:0006494
Desvio ou sobreposição dos dedos (pés)	Minor	HP:0100498
Ectrodactilia (fenda/pata de lagosta) (pés)	Major	HP:0001839
Encurtamento do 4º metatarso	Minor	HP:0004689
Espaçamento entre 4º e 5º dedos (pés)	Minor	HP:0008094
Excesso de pregas plantares	Minor	HP:0008113
Hálux curto, alargado, valgo ou varo	Minor	HP:0001844
Metatarso varo ou metatarso aduto	Minor	HP:0001840
Oligodactilia (redução do número de dedos) (pés)	Minor	HP:0001849

PROJETO CRÂNIO-FACE BRASIL
LISTA DE SINAIS MAJOR E MINOR



Sinal Clínico	Tipo	Número HP*
Pés (cont.):		
Pé em cadeira de balanço, cavo, valgo ou torto redutível	Minor	HP:0005656
Pé torto não redutível	Major	HP:0001883
Polidactilia pós-axial (pés)	Major	HP:0100259
Polidactilia pré-axial (pés)	Major	HP:0001841
Sindactilia cutânea com +/- sinostose (exceto sindactilia cutânea de 2° e 3° dedos) (pés)	Major	HP:0010621
Sindactilia cutânea de 2° e 3° dedos (pés)	Minor	HP:0004691
Sulco plantar profundo	Minor	HP:0001869
Sistema Cardiovascular:		
Anel vascular	Major	HP:0010775
Arco aórtico à direita	Major	HP:0012020
Arco aórtico cervical	Major	HP:0011588
Artérias colaterais aórtico-pulmonares mais calibrosas	Minor	
Coarctação de aorta	Major	HP:0001680
Defeitos do septo atrioventricular	Major	HP:0006695
Defeitos do septo interatrial (CIA)	Major	HP:0001631
Defeitos do septo interventricular (CIV)	Major	HP:0001629
Defeito de septo interventricular com atresia pulmonar	Major	
Dextrocardia	Minor	HP:0001651
Drenagem anômala de veias pulmonares	Major	HP:0005160
Dupla via de saída de ventrículo direito	Major	HP:0001719
Estenose de valva aórtica	Major	HP:0001650
Estenose de valva mitral	Major	HP:0001718
Estenose de valva pulmonar	Major	HP:0001642
Estenose periférica de artéria pulmonar	Minor	HP:0004969
Forame oval pérvio (quando peso ao nascimento >= 2500 g ou idade >= 37 semanas)	Major	HP:0001655
Hemangioma em face ou pescoço	Major	HP:0001028
Hemangioma grande (diâmetro >= 10 cm), múltiplo ou cavernoso	Major	HP:0001028
Hipertrofia ventricular	Minor	HP:0001714
Insuficiência de valva aórtica	Minor	HP:0001659
Insuficiência de valva mitral	Minor	HP:0001653
Insuficiência de valva pulmonar	Minor	HP:0010444
Insuficiência de valva tricúspide	Minor	HP:0005180
Interrupção do arco aórtico	Major	HP:0011611
Linfangioma	Minor	HP:0100764
Miocardiopatia	Major	HP:0001638
Persistência do canal arterial (PCA) (quando peso ao nascimento >= 2500 g ou idade >= 37 semanas)	Major	HP:0001643
Regurgitação valva mitral discreta, fisiológica	Minor	HP:0001653
Regurgitação valva aórtica discreta, fisiológica	Minor	HP:0001659

PROJETO CRÂNIO-FACE BRASIL
LISTA DE SINAIS MAJOR E MINOR



Sinal Clínico	Tipo	Número HP*
Sistema Cardiovascular (cont.):		
Tetralogia de Fallot Clássica	Major	HP:0001636
Tetralogia de Fallot com atresia pulmonar	Major	HP:0012516
Tetralogia de Fallot com estenose pulmonar	Major	HP:0011679
Tetralogia de Fallot não especificado	Major	
Transposição de grandes vasos	Major	HP:0001669
Truncus arteriosus	Major	HP:0001660
Valva aorta bicúspide	Minor	HP:0001647
Valva aórtica espessada	Minor	
Valva pulmonar espessada	Minor	
Sistema respiratório:		
Agenesia de pulmão	Major	HP:0005944
Defeitos diafragmáticos (exceto hérnia de hiato)	Major	HP:0000775
Estridor laríngeo congênito	Minor	HP:0004886
Hérnia de hiato	Minor	HP:0002036
Hipoplasia pulmonar (exceto em prematuros)	Major	HP:0002089
Laringomalácia	Minor	HP:0001601
Traqueomalácia	Minor	HP:0002779
Sistema Gastrointestinal:		
Ânus imperfurado	Major	HP:0002023
Apêndices anais	Minor	
Ascite congênita	Minor	HP:0001791
Atresia de esôfago	Major	HP:0002032
Atresia de vias e/ou ductos biliares	Major	HP:0005912
Divertículo de Meckel	Minor	HP:0002245
Esplenomegalias e/ou hepatomegalia	Minor	HP:0001433
Estenose de piloro	Major	HP:0002021
Estenose/atresia anal/outras alterações de ânus (exceto ânus imperfurado)	Minor	HP:0004378
Estenose/atresia intestinal	Major	HP:0011100
Fissuras anais	Minor	HP:0012390
Fístula traqueoesofágica	Major	HP:0002575
Megacolon ou Hirschsprung	Major	HP:0002251
Sistema Urinário:		
Agenesia renal	Major	HP:0000104
Agenesia/atresia ou válvula de uretra/alteração uretral	Major	HP:0000795
Cisto renal único	Minor	HP:0012581
Cistos renais	Major	HP:0005562
Hidronefrose com dilatação de pelve >= 10 mm	Major	HP:0000126
Hiperplasia renal (rins aumentando em volume)	Minor	HP:0000105
Refluxo vésico-ureteral	Minor	HP:0000076

PROJETO CRÂNIO-FACE BRASIL
LISTA DE SINAIS MAJOR E MINOR



Sinal Clínico	Tipo	Número HP*
Sistema Urinário (cont.):		
Rim ectópico	Minor	HP:0000086
Rim em ferradura	Major	HP:0000085
Úraco patente ou com cisto	Minor	HP:0010478
Ambiguidade genital	Major	HP:0000062
Genitália feminina:		
Aderência de pequenos lábios	Minor	HP:0000063
Anomalia de fusão uterina	Major	HP:0000130
Anomalia de Rokitansky	Major	
Apêndices vaginais ou himenais	Minor	
Cisto de vagina, vulva ou canal de Nuck	Minor	
Clitoromegalia (mensurado > 6mm)	Major	HP:0000057
Fusão vulvar	Major	HP:0000148
Hipoplasia de grandes lábios	Minor	HP:0000059
Hipoplasia de pequenos lábios	Minor	HP:0000064
Presença de rafe mediana no clitóris	Minor	
Genitália masculina:		
Anorquia/microrquidia (mensurada)	Major	HP:0010468
Ausência de prepúcio ou prepúcio excessivo ou redundante	Minor	HP:0100587
Ausência de rafe mediana no pênis	Minor	
Cordee	Minor	HP:0000041
Criptorquidia (quando peso ao nascimento >= 2500 g)	Major	HP:0000028
Criptorquidia não especificada	Minor	HP:0000028
Criptorquidia persistente após 2 anos de idade	Major	HP:0000028
Escroto em cachecol/Transposição penoescrotal	Minor	HP:0100600
Fimose	Minor	HP:0001741
Hidrocele	Minor	HP:0000034
Hipoplasia de testículo	Minor	HP:0008734
Hipoplasia escrotal	Minor	HP:0000046
Hipospadia (exceto quando meato estiver na glândula)	Major	HP:0000047
Hipospadia de glândula	Minor	HP:0000807
Micropênis (mensurado)	Major	HP:0000054
Pênis pequeno (exceto micropênis mensurado)	Minor	HP:0008736
Pele e anexos:		
Apêndices ou cistos cutâneos	Minor	HP:0010609
<i>Cutis marmorata</i>	Minor	HP:0000965
Dermatóglicos incomuns	Minor	HP:0007560
Hipoplasia ungueal	Minor	HP:0008386
Ictiose	Major	HP:0008064
Lanugo excessivo ou persistente ou hipertricose	Minor	HP:0011362
Manchas "vinho-do-porto"/ <i>Nevus flammeus</i>	Minor	HP:0001052

PROJETO CRÂNIO-FACE BRASIL
LISTA DE SINAIS MAJOR E MINOR



Manchas café-com-leite	Minor	HP:0000957
Sinal Clínico	Tipo	Número HP*
Pele e anexos (cont.):		
Manchas despigmentadas ou hiperpigmentadas	Minor	HP:0007441
Manchas mongólicas	Minor	HP:0011369
Nevus pigmentados	Minor	HP:0000995
Pele hiperextensível	Minor	HP:0000974
Unha ausente	Major	HP:0001798
Unha com duplicação (exceto polegar)	Major	HP:0010793
Unha do polegar com duplicação	Minor	HP:0010793
Unhas largas, hipoplásicas, hipertróficas, espessadas, hiperconvexas ou com sulco longitudinal	Minor	HP:0001597

*Código do The Human Phenotype Ontology (HPO) – standardized vocabulary of phenotypic abnormalities encountered in human disease (http://www.human-phenotype-ontology.org/contao/index.php/hpo_home.html)

Baseado em ICBDSR (2007) (<http://www.icbdsr.org>)

ANEXO 5

Tabela 1- Distribuição dos sinais *minor* em indivíduos com FOTNS registrados na CranFlow®-BBAC/FO.

Sinais <i>Minor</i> FOTNS	FP	FLP	FL
Aderência de pequenos lábios	0	0	0
Agenesia de corpo caloso	0	0	0
Alopecia parcial	0	0	0
Alterações de pigmentação de cabelos	0	0	0
Anel de constrição	0	0	0
Anomalia de pigmentação da íris	0	0	0
Anomalia de umbigo, implantação umbilical baixa ou hérnia umbilical	2	2	5
Anomalias de septum pellucidum	0	0	0
Anomalias do número de dentes (exceto anodontia)	0	0	0
Anteversão do fêmur	0	0	0
Apêndices anais	0	0	0
Apêndices ou cistos cutâneos	0	0	0
Apêndices pós-auriculares	0	0	0
Apêndices vaginais ou himenais, cisto de vagina, vulva ou canal de Nuck	0	0	0
Apêndices, seios, cistos, orifícios/pits ou fístula pré-auriculares	5	4	3
Arqueamento de braço, antebraço, coxa ou perna	0	0	2
Artérias colaterais aórtico-pulmonares mais calibrosas	0	0	0
Asas nasais hipoplásicas ou com incisuras / hipoplasia alar	0	8	0
Ascite congênita	0	0	0
Assimetria de tamanho	0	1	0
Assimetria entre membros	2	0	0
Assimetria facial	2	0	0
Assimetria sem sinostose	2	0	1
Aumento de espaço entre o hálux e segundo dedo do pé	7	22	11
Aurícula acessória	0	0	0
Ausência de freio lingual	0	0	0
Ausência de prepúcio ou prepúcio excessivo ou redundante	0	0	0
Ausência de rafe mediana no pênis	0	0	0
Ausência de tragus	0	0	0
Ausente de úvula	0	1	0
Bifurcação de costela	0	0	0
Boca grande (macrostomia)	0	0	0
Boca pequena (microstomia)	0	0	0
Borda alveolar alargada	0	0	0
Braquidactilia (mãos)	0	1	0
Braquidactilia (pés)	0	1	0
Cabelos com alta implantação na fronte (High frontal hairline)	1	0	0
Cabelos com baixa implantação na fronte (Low frontal hairline)	1	0	1
Cabelos com baixa implantação na nuca	0	1	0
Cabelos com padrão anômalo, cabelos dirigidos para cima ou anomalias de redemoinho	1	5	3

Sinais <i>Minor</i> FOTNS	FP	FLP	FL
Cabelos ressecados, quebradiços, grossos ou esparsos	3	0	1
Calcâneo proeminente	0	1	0
Camptodactilia (pés)	0	0	0
Cílios ausentes ou rarefeitos	0	0	1
Cílios longos	1	3	1
Cisto dermóide epibulbar	0	0	0
Cisto renal único	0	0	0
Cistos renais	0	0	0
Clinodactilia (pés)	7	2	3
Clinodactilia do 5º dedo (mãos)	6	18	6
Coloboma de pálpebra	0	0	0
Coloboma ocular	0	1	0
Columela curta ou longa	0	0	0
Cordee	0	0	0
Costela cervical	0	0	0
Criptorquidia (não especificado)	0	0	0
Criptorquidia (quando peso ao nascimento < 2500g ou idade < 2 anos)	0	0	0
Cristas supraorbitárias proeminentes ou hipoplásicas	0	1	0
Cutis marmorata	1	0	0
Dedos afilados (mãos)	1	0	0
Dedos afilados (pés)	0	0	0
Dedos alongados (mãos)	0	1	0
Dedos alongados (pés)	0	1	0
Dedos encurtados (mãos)	0	1	0
Dedos encurtados (pés)	0	0	0
Defeitos de couro cabeludo	0	0	0
Deformidades coluna vertebral (cifose, escoliose, hiperlordose..)	5	6	0
Deformidades de esterno (peito escavado ou carinato)	1	6	2
Deformidades do crânio sem sinostose	1	3	1
Deformidades em recurvato	0	2	0
Deformidades em valgo	3	14	6
Deformidades em varo	1	0	0
Deformidades posicionais do pé	1	1	0
Dente malformados	1	0	0
Dentes neonatais	1	1	0
Dermatóglicos incomuns	0	0	0
Desvio de septo nasal	0	1	0
Desvio ou sobreposição dos dedos (maos)	0	1	0
Desvio ou sobreposição dos dedos (pés)	1	0	0
Dextrocardia	0	0	0
Diâmetro bifrontal diminuído	2	0	0
Diástase de retos abdominais	1	0	1
Disgenesia de corpo caloso	0	2	0
Distiquíase	0	0	0
Distopia cantorum	0	0	0

Sinais <i>Minor</i> FOTNS	FP	FLP	FL
Divertículo de Meckel	0	0	0
Dolicocefalia	1	1	1
Ectrópio	0	0	0
Encurtamento de 4º dedo (mãos)	0	0	0
Encurtamento de 5º dedo (mãos)	2	1	0
Encurtamento do 4º metacarpo	0	0	0
Encurtamento do 4º metatarso	0	0	0
Entrópio	0	1	0
Epicanto invertido	0	0	0
Esclerótica azulada	4	3	3
Escroto em cachecol/Transposição penoescrotal	0	1	1
Espaçamento entre 4º e 5º dedos (pés)	0	0	0
Espinha bífida oculta/ Tufo piloso em região lombo-sacra	0	0	0
Estenose periférica de artéria pulmonar	0	0	0
Estenose/atresia anal/outras alterações de ânus (exceto ânus imperfurado)	0	1	0
Estrabismo (esotropia e exotropia)	2	5	0
Estridor laríngeo congênito	0	0	0
Excesso de pregas plantares	0	1	0
Exoftalmia	0	0	0
Face alongada	4	1	0
Fenda palpebral oblíqua superior ou inferior	16	22	13
Fendas palpebrais pequenas (comprimento abaixo de dois desvios padrões)	1	3	1
Filtrum apagado	5	0	0
Fimose	2	3	2
Fissuras anais	0	0	0
Fontanela acessória	0	0	0
Fontanelas amplas	0	0	0
Fontanelas pequenas	0	0	0
Forame oval pérvio (quando idade gestacional Prematuro)	1	0	0
Fosseta, depressão ou orifício/pit em comissuras bucais	0	0	0
Fosseta, depressão ou orifício/pit labial	3	1	0
Fóvea (cova) em ombros	0	0	0
Fóvea (cova) em região sacral ou coccígea	4	4	5
Freios labiais aberrantes	0	0	0
Frontal abaulado	4	1	6
Glossoptose	19	2	0
Hálux curto, alargado, valgo ou varo	0	5	1
Hélix incompleta, espessada ou sobredobrada	2	4	2
Hemangioma Plano em região de nuca	4	2	2
Hérnia de hiato	0	0	0
Hérnia inguinal em meninos	1	1	0
Hidrocefalia secundária a hemorragia intraventricular	0	0	0
Hidrocele	2	1	0
Higroma cístico	0	0	0
Hiperextensibilidade das articulações	2	4	1

Sinais <i>Minor</i> FOTNS	FP	FLP	FL
Hiperplasia renal (rins aumentando em volume)	0	0	0
Hipertelorismo	1	9	1
Hipertelorismo mamilar	2	4	1
Hipertrofia do timo e outros distúrbios tímicos, exceto ausência	0	0	0
Hipertrofia ventricular	0	0	0
Hipoplasia de esmalte	0	0	0
Hipoplasia de grandes lábios	1	0	0
Hipoplasia de orelha	0	2	0
Hipoplasia de pequenos lábios	1	0	0
Hipoplasia de testículo	0	0	0
Hipoplasia escrotal	0	0	0
Hipoplasia malar	3	5	0
Hipoplasia ungueal	0	0	0
Hipoplasia/agenesia de clavículas	0	0	0
Hipoplasia/agenesia sacral	0	0	0
Hipoplasia/aplasia de peitoral maior	0	0	0
Hipospadia de glânde	1	1	2
Hipotelorismo	1	1	0
Insuficiência de valva aórtica	1	1	0
Insuficiência de valva mitral	0	0	0
Insuficiência de valva pulmonar	0	0	0
Insuficiência de valva tricúspide	0	0	0
Lábios espessos	0	2	0
Lábios finos	11	3	0
Lanugo excessivo ou persistente ou hipertricose	2	2	1
Laringomalácia	0	0	0
Linfangioma	0	0	0
Língua grande (macroglossia)	0	0	0
Língua pequena (microglossia)	0	0	0
Lóbulo duplo	0	0	0
Macrocefalia (sem hidrocefalia)	0	0	0
Macrotia / orelha alargada	1	2	0
Mamilo acessório	1	3	1
Mamilo invertido	0	0	2
Mamilo pequeno, hipoplásico, ausente	0	0	0
Mamilos de implantação baixa	0	0	0
Manchas “vinho-do-porto”/Nevus flammeus	0	0	0
Manchas café-com-leite	3	5	2
Manchas de Brushfield	0	0	0
Manchas despigmentadas ou hiperpigmentadas	1	2	2
Manchas mongólicas	3	5	6
Meato auditivo externo estreito	0	2	0
Metatarso varo ou metatarso aduto	0	0	0
Micrognatia	37	5	1
Narinas antevertidas	9	0	2

Sinais <i>Minor</i> FOTNS	FP	FLP	FL
Narinas pequenas	0	1	0
Nariz bulboso	0	5	0
Nariz tubular	0	1	0
Nevus pigmentados	1	0	0
Obstrução, estenose ou estreitamento de ducto nasolacrimal	0	0	1
Occipital plano	1	1	1
Occipital proeminente	1	3	1
Oligodactilia (redução do número de dedos) (pés)	0	0	0
Orelha antevertida (em abano)	5	6	2
Orelha com prega na hélix ou no lóbulo	0	0	0
Orelha de implantação baixa	1	15	3
Orelha dismórfica (em couve-flor, pontuda, achatada no terço superior, etc)	8	6	5
Orelha rodada posteriormente	3	0	2
Orifícios (pits) pós-auriculares	0	0	0
Osteófito occipital	0	0	0
Outras anomalias de costela	0	0	0
Outras anomalias vertebrais estruturais	0	0	0
Outras deformidades congênitas da face e da mandíbula	0	0	0
Palato alto e arqueado	1	1	2
Pálpebras hooded (sobredobrada)	0	0	0
Pele hiperextensível	0	0	0
Pele redundante	1	0	1
Pênis pequeno (exceto micropênis mensurado)	0	0	0
Perfil facial achatado	0	1	0
Persistência de canal arterial (quando idade gestacional Prematuro)	0	0	0
Pescoço curto	5	4	3
Plagiocefalia sem sinostose	1	0	0
Polegar alargado ou trifalângico	0	0	0
Polidactilia pós-axial mínima em Afro-Americanos (mãos)	0	1	0
Ponta nasal bífida	0	1	0
Ponte nasal baixa ou larga	12	21	11
Ponte nasal proeminente	1	1	1
Prega nugal/Pterígio	0	1	0
Prega palmar única	5	2	0
Pregas epicânticas	11	23	19
Pregas palmares/interfalangeanas extras ou ausentes	2	4	3
Presença de rafe mediana no clitóris	0	0	0
Processo xifóide bífido	0	0	0
Prognatia	2	4	0
Ptose palpebral	3	2	0
Raiz nasal alta	2	0	0
Refluxo vésico-ureteral	1	0	1
Regurgitação de valva aórtica discreta, fisiológica	0	0	0
Regurgitação de valva mitral discreta, fisiológica	0	0	0
Retrognatia	5	1	0

Sinais <i>Minor</i> FOTNS	FP	FLP	FL
Rim ectópico	0	0	0
Rim em ferradura	1	0	0
Sardas na Iris	0	0	0
Seio, fístula ou cisto de arco branquial	0	1	1
Sindactilia cutânea de 2º e 3º dedos (pés)	2	3	1
Sinofrismo ou sobrancelhas rarefeitas	3	6	4
Subluxação ou clique de quadril	0	0	0
Sulco plantar profundo	1	1	1
Sutura metópica aberta até o Bregma	0	0	0
Tórax assimétrico	1	1	0
Tórax em colete, barril, armadura	0	1	0
Torção de tibia	0	0	0
Torcicolo	1	1	0
Traqueomalácia	0	0	0
Tubérculo de Darwin	0	1	0
Unhas ausentes, duplicadas, largas, hipoplásicas, hipertróficas, espessadas, hiperconvexas ou com sulco longitudinal	2	3	2
Úraco patente ou com cisto	0	0	0
Valva aorta bicúspide	0	0	0
Valva aórtica espessada	0	0	0
Valva pulmonar espessada	0	0	0
Total Geral	301	357	172

Tabela 2- Distribuição dos sinais *minor* em indivíduos com FOTS registrados na CranFlow®-BBAC/FO.

Sinais <i>Minor</i> FOTS	FP	FLP	FL
Aderência de pequenos lábios	1	0	0
Agenesia de corpo caloso	2	1	1
Alopecia parcial	0	1	0
Alterações de pigmentação de cabelos	0	0	0
Anel de constrição	0	1	0
Anomalia de pigmentação da íris	0	1	0
Anomalia de umbigo, implantação umbilical baixa ou hérnia umbilical	5	5	1
Anomalias de septum pellucidum	2	1	0
Anomalias do número de dentes (exceto anodontia)	2	2	0
Anteversão do fêmur	0	0	0
Apêndices anais	0	0	0
Apêndices ou cistos cutâneos	0	2	1
Apêndices pós-auriculares	0	0	0
Apêndices vaginais ou himenais, cisto de vagina, vulva ou canal de Nuck	0	0	0
Apêndices, seios, cistos, orifícios/pits ou fístula pré-auriculares	10	8	1
Arqueamento de braço, antebraço, coxa ou perna	2	0	0
Artérias colaterais aórtico-pulmonares mais calibrosas	0	0	0
Asas nasais hipoplásicas ou com incisuras / hipoplasia alar	11	6	0
Ascite congênita	0	0	0
Assimetria de tamanho	1	2	0
Assimetria entre membros	3	3	1
Assimetria facial	9	5	0
Assimetria sem sinostose	2	3	1
Aumento de espaço entre o hálux e segundo dedo do pé	4	7	3
Aurícula acessória	0	0	0
Ausência de freio lingual	0	0	0
Ausência de prepúcio ou prepúcio excessivo ou redundante	0	0	0
Ausência de rafe mediana no pênis	0	0	0
Ausência de tragus	0	0	0
Ausente de úvula	0	1	0
Bifurcação de costela	0	0	0
Boca grande (macrostomia)	0	0	0
Boca pequena (microstomia)	3	0	0
Borda alveolar alargada	0	0	0
Braquidactilia (mãos)	1	1	0
Braquidactilia (pés)	1	1	0
Cabelos com alta implantação na fronte (High frontal hairline)	2	3	1
Cabelos com baixa implantação na fronte (Low frontal hairline)	1	1	0
Cabelos com baixa implantação na nuca (Low posterior hair line)	4	0	0
Cabelos com padrão anômalo, cabelos dirigidos para cima ou anomalias de redemoinho	1	3	1
Cabelos ressecados, quebradiços, grossos ou esparsos	0	3	0

Sinais <i>Minor</i> FOTS	FP	FLP	FL
Calcâneo proeminente	3	1	0
Camptodactilia (pés)	1	1	0
Cílios ausentes ou rarefeitos	1	2	0
Cílios longos	4	1	0
Cisto dermóide epibulbar	0	0	0
Cisto renal único	0	0	0
Cistos renais	0	2	0
Clinodactilia (pés)	5	3	0
Clinodactilia do 5º dedo (mãos)	12	15	1
Coloboma de pálpebra	0	0	0
Coloboma ocular	1	1	0
Columela curta ou longa	0	2	0
Cordee	2	0	0
Costela cervical	0	0	0
Criptorquidia (quando peso ao nascimento <2500g ou idade <2 anos)	2	2	0
Criptorquidia não especificada	1	2	1
Cristas supraorbitárias proeminentes ou hipoplásicas	1	2	0
Cutis marmorata	2	0	0
Dedos afilados (mãos)	0	0	0
Dedos afilados (pés)	0	0	0
Dedos alongados (mãos)	1	1	0
Dedos alongados (pés)	0	0	0
Dedos encurtados (mãos)	2	2	0
Dedos encurtados (pés)	5	2	0
Defeitos de couro cabeludo	0	0	0
Deformidades coluna vertebral (cifose, escoliose, hiperlordose..)	8	3	2
Deformidades de esterno (peito escavado ou carinato)	7	3	2
Deformidades do crânio sem sinostose	6	1	0
Deformidades em recurvato	0	0	0
Deformidades em valgo	2	3	3
Deformidades em varo	2	0	0
Deformidades posicionais do pé?	7	5	2
Dente malformados	0	2	0
Dentes neonatais	0	1	0
Dermatóglifos incomuns	0	0	0
Desvio de septo nasal	0	0	0
Desvio ou sobreposição dos dedos (mãos)	1	3	1
Desvio ou sobreposição dos dedos (pés)	4	3	0
Dextrocardia	1	1	0
Diâmetro bifrontal diminuído	4	3	1
Diástase de retos abdominais	4	0	0
Disgenesia de corpo caloso	3	1	0
Distiquíase	0	0	0
Distopia cantorum	0	1	0
Divertículo de Meckel	0	0	0

Sinais <i>Minor</i> FOTS	FP	FLP	FL
Dolicocefalia	4	1	0
Ectrópio	0	0	0
Encurtamento de 4º dedo (mãos)	0	0	0
Encurtamento de 5º dedo (mãos)	3	2	0
Encurtamento do 4º metacarpo	0	0	0
Encurtamento do 4º metatarso	0	0	0
Entrópio	0	0	0
Epicanto invertido	2	2	0
Esclerótica azulada	6	2	0
Escroto em cachecol/Transposição penoescrotal	1	2	0
Espaçamento entre 4º e 5º dedos (pés)	0	0	0
Espinha bífida oculta/ Tufo piloso em região lombo-sacra	1	0	1
Estenose periférica de artéria pulmonar	1	0	0
Estenose/atresia anal/outras alterações de ânus (exceto ânus imperfurado)	1	0	1
Estrabismo (esotropia e exotropia)	8	12	2
Estridor laríngeo congênito	0	0	0
Excesso de pregas plantares	0	2	0
Exoftalmia	5	3	0
Face alongada	10	2	1
Fenda palpebral oblíqua superior ou inferior	27	29	4
Fendas palpebrais pequenas (comprimento abaixo de dois desvios padrões)	4	1	0
Filtrum apagado	7	2	0
Fimose	2	2	1
Fissuras anais	0	0	0
Fontanela acessória	0	0	0
Fontanelas amplas	0	1	0
Fontanelas pequenas	0	0	0
Forame oval pérvio (quando idade gestacional Prematuro)	1	0	1
Fosseta, depressão ou orifício/pit em comissuras bucais	0	2	0
Fosseta, depressão ou orifício/pit labial	2	4	2
Fóvea (cova) em ombros	0	0	0
Fóvea (cova) em região sacral ou coccígea	5	5	1
Freios labiais aberrantes	0	0	0
Frontal abaulado	9	7	1
Glossoptose	12	1	2
Hálux curto, alargado, valgo ou varo	3	3	1
Hélix incompleta, espessada ou sobredobrada	6	8	1
Hemangioma Plano em região de nuca	4	6	1
Hérnia de hiato	0	0	0
Hérnia inguinal em meninos	5	3	0
Hidrocefalia secundária a hemorragia intraventricular	0	0	0
Hidrocele	0	1	1
Higroma cístico	0	0	0
Hiperextensibilidade das articulações	6	1	0
Hiperplasia renal (rins aumentando em volume)	0	0	1

Sinais <i>Minor</i> FOTS	FP	FLP	FL
Hipertelorismo	7	14	2
Hipertelorismo mamilar	6	1	1
Hipertrofia do timo e outros distúrbios tímicos, exceto ausência	0	0	0
Hipertrofia ventricular	1	1	0
Hipoplasia de esmalte	0	0	0
Hipoplasia de grandes lábios	2	1	0
Hipoplasia de orelha	1	2	0
Hipoplasia de pequenos lábios	1	1	0
Hipoplasia de testículo	0	0	0
Hipoplasia escrotal	1	1	0
Hipoplasia malar	8	2	0
Hipoplasia ungueal	0	0	0
Hipoplasia/agenesia de clavículas	0	0	0
Hipoplasia/agenesia sacral	0	0	0
Hipoplasia/aplasia de peitoral maior	1	0	0
Hipospadia de glândula	1	4	0
Hipotelorismo	0	2	0
Insuficiência de valva aórtica	0	0	0
Insuficiência de valva mitral	2	0	1
Insuficiência de valva pulmonar	0	0	0
Insuficiência de valva tricúspide	2	0	0
Lábios espessos	1	0	0
Lábios finos	11	3	0
Lanugo excessivo ou persistente ou hipertricose	8	1	0
Laringomalácia	0	1	0
Linfangioma	0	0	0
Língua grande (macroglossia)	0	1	0
Língua pequena (microglossia)	1	0	0
Lóbulo duplo	0	0	0
Macrocefalia (sem hidrocefalia)	3	1	1
Macrotia / orelha alargada	1	0	0
Mamilo acessório	2	2	0
Mamilo invertido	1	0	0
Mamilo pequeno, hipoplásico, ausente	1	3	0
Mamilos de implantação baixa	3	2	0
Manchas “vinho-do-porto”/Nevus flammeus	0	0	0
Manchas café-com-leite	5	2	1
Manchas de Brushfield	0	0	0
Manchas despigmentadas ou hiperpigmentadas	1	6	0
Manchas mongólicas	3	2	2
Meato auditivo externo estreito	0	0	0
Metatarso varo ou metatarso aduto	0	0	0
Micrognatia	33	8	2
Narinas antevertidas	9	1	0
Narinas pequenas	4	1	0

Sinais <i>Minor</i> FOTS	FP	FLP	FL
Nariz bulboso	5	3	0
Nariz tubular	1	0	0
Nevus pigmentados	1	1	0
Obstrução, estenose ou estreitamento de ducto nasolacrimal	0	1	0
Occipital plano	4	4	1
Occipital proeminente	7	0	2
Oligodactilia (redução do número de dedos) (pés)	0	5	1
Orelha antevertida (em abano)	6	4	2
Orelha com prega na hélix ou no lóbulo	1	0	0
Orelha de implantação baixa	16	17	3
Orelha dismórfica (em couve-flor, pontuda, achatada no terço superior, etc)	15	12	2
Orelha rodada posteriormente	4	6	0
Orifícios (pits) pós-auriculares	1	0	0
Osteófito occipital	0	0	0
Outras anomalias de costela	0	0	0
Outras anomalias vertebrais estruturais	2	1	1
Outras deformidades congênitas da face e da mandíbula	1	0	0
Palato alto e arqueado	1	1	0
Pálpebras hooded (sobredobrada)	1	0	0
Pele hiperextensível	0	0	0
Pele redundante	0	2	0
Pênis pequeno (exceto micropênis mensurado)	0	0	0
Perfil facial achatado	2	4	0
Persistência de canal arterial (quando idade gestacional Prematuro)	2	3	0
Pescoço curto	17	15	0
Plagiocefalia sem sinostose	0	1	0
Polegar alargado ou trifalângico	2	1	1
Polidactilia pós-axial mínima em Afro-Americanos (mãos)	0	0	0
Ponta nasal bífida discreta	1	1	0
Ponte nasal baixa ou larga	18	24	3
Ponte nasal proeminente	7	2	0
Prega nugal/Pterígio	3	0	0
Prega palmar única	7	8	1
Pregas epicânticas	25	19	4
Pregas palmares/interfalangeanas extras ou ausentes	10	6	1
Presença de rafe mediana no clitóris	0	0	0
Processo xifóide bífido	0	0	0
Prognatia	2	0	2
Ptose palpebral	7	6	2
Raiz nasal alta	8	2	0
Refluxo vésico-ureteral	0	1	0
Regurgitação valva mitral discreta, fisiológica	1	1	0
Regurgitação valva aórtica discreta, fisiológica	0	0	0
Retrognatia	11	5	1
Rim ectópico	1	0	0

Sinais <i>Minor</i> FOTS	FP	FLP	FL
Rim em ferradura	0	1	0
Sardas na Iris	0	0	0
Seio, fístula ou cisto de arco branquial	1	0	0
Sindactilia cutânea de 2º e 3º dedos (pés)	5	6	2
Sinofrismo ou sobrancelhas rarefeitas	3	11	1
Subluxação ou clique de quadril	0	0	0
Sulco plantar profundo	2	1	0
Sutura metópica aberta até o Bregma	0	0	0
Tórax assimétrico	2	0	0
Tórax em colete, barril, armadura	2	1	0
Torção de tíbia	0	0	0
Torcicolo	1	0	0
Traqueomalácia	0	1	0
Tubérculo de Darwin	0	0	0
Unhas ausentes, duplicadas, largas, hipoplásicas, hipertróficas, espessadas, hiperconvexas ou com sulco longitudinal	4	5	2
Úraco patente ou com cisto	0	0	0
Valva aorta bicúspide	0	0	0
Valva aórtica espessada	0	0	0
Valva pulmonar espessada	1	0	0
Total Geral	625	479	88

Tabela 3- Distribuição dos sinais *major* em indivíduos com FOTS registrados na CranFlow®-BBAC/FO.

Sinais <i>Major</i> FOTS	FP	FLP	FL
Agenesia de pulmão	0	0	0
Agenesia Renal	2	1	0
Agenesia/atresia ou válvula de uretra/alteração uretral	1	0	0
Agnatia	0	0	0
Alopecia totalis	0	0	0
Ambiguidade genital	2	0	0
Anel vascular	0	0	0
Anencefalia	0	0	0
Aniridia	0	0	0
Anodontia	1	1	0
Anomalia de Arnold-Chiari	0	0	0
Anomalia de Dandy Walker	3	2	0
Anomalia de fusão uterina	0	0	0
Anomalia de Klippel-Feil	0	0	0
Anomalia de Rokitansky	0	0	0
Anomalia de Sprengel	1	1	0
Anorquia/microrquidia (mensurada)	0	0	0
Anotia	0	0	0
Anquiloglossia (frênulo lingual hipertrofiado)	0	0	0
Ânus imperfurado	1	0	0
Aplasia/hipoplasia do cerebelo	0	1	0
Arco aórtico à direita	0	1	0
Arco aórtico cervical	0	0	0
Artrogripose	3	1	0
Atresia de coanas	2	0	0
Atresia de esôfago	1	0	0
Atresia de vias e/ou ductos biliares	0	0	0
Ausência completa ou parcial de membros	4	1	2
Ausência de músculos retos abdominais	0	0	0
Ausência de timo	0	0	0
Blefarofimose (diminuição da abertura palpebral)	4	4	1
Camptodactilia (mãos)	7	4	0
Clitoromegalia (mensurado > 6mm)	0	0	0
Coarctação de aorta	0	0	0
Craniossinostose	5	1	1
Criptorquidia persistente após 2 anos de idade	4	0	0
Defeito de septo interventricular com atresia pulmonar	0	0	0
Defeitos de formação e migração neuronal	1	0	0
Defeitos diafragmáticos (exceto hérnia de hiato)	0	0	0
Defeitos do septo atrioventricular	0	2	0
Defeitos do septo interatrial (CIA)	17	19	0

Sinais <i>Major</i> FOTS	FP	FLP	FL
Defeitos do septo interventricular (CIV)	11	10	4
Defeitos transversos terminais (exceto ectrodactilia) (mãos)	1	1	1
Defeitos transversos terminais (exceto ectrodactilia) (pés)	0	1	0
Drenagem anômala de veias pulmonares	1	1	0
Dupla via de saída de ventrículo direito	1	1	0
Ectrodactilia (fenda/pata de lagosta) (mãos)	2	3	0
Ectrodactilia (fenda/pata de lagosta) (pés)	1	3	0
Encefalocelos	0	1	0
Espinha bífida aberta	0	1	0
Estenose de piloro	0	0	0
Estenose de valva aórtica	1	0	0
Estenose de valva mitral	0	0	0
Estenose de valva pulmonar	5	2	0
Estenose/atresia intestinal	0	0	0
Fenda ou agenesia de zigomático	1	0	0
Fístula traqueoesofágica	1	0	0
Forame oval pérvio (quando idade gestacional ≥ 37 semanas)	0	0	0
Forame oval pérvio (quando peso ao nascimento ≥ 2500)	9	3	2
Formato rudimentar (orelhas pequenas com semelhança a brotos embrionários)	4	3	0
Fusão completa de pálpebras	0	0	0
Fusão vertebral (exceto Klippel-Feil)	0	0	0
Fusão vulvar	0	0	0
Gastrosquise	0	0	0
Hemangioma em face ou pescoço ou > 10 cm ou múltiplo ou cavernoso	1	3	0
Hérnia inguinal em meninas (quando peso ao nascimento ≥ 2500 g)	1	0	0
Hidrocefalia (exceto secundária a hemorragia intraventricular)	1	4	0
Hidronefrose com dilatação de pelve > 10 mm	0	1	1
Hipoplasia pulmonar (exceto em prematuros)	0	0	0
Hipoplasia/Agenesia de ossos	2	1	0
Hipospadia (exceto quando meato estiver na glândula)	1	2	0
Holoprosencefalia	0	0	0
Ictiose	0	0	0
Interrupção do arco aórtico	0	0	0
Luxação congênita de quadril	4	2	0
Megacolon ou Hirschsprung	0	0	0
Meningomielocele ou meningocele	1	1	0
Microcefalia	14	17	2
Microftalmia/anoftalmia/criptoftalmia	1	12	1
Micropênis (mensurado)	2	3	0
Miocardiopatia	0	1	0
Nariz bífido	1	1	1
Nistagmo	0	4	0
Oligodactilia (redução do número de dedos) (mãos)	1	4	1
Onfalocele	1	0	0
Paralisia facial congênita	6	2	0

Sinais <i>Major</i> FOTS	FP	FLP	FL
Pé torto não redutível	3	1	0
Persistência de canal arterial (quando idade gestacional ≥ 37 semanas)	0	1	1
Persistência de canal arterial (quando peso ao nascimento ≥ 2500)	7	6	0
Polidactilia pós-axial articulada (mãos)	3	2	0
Polidactilia pós-axial articulada (pés)	0	2	0
Polidactilia pré-axial (mãos)	1	0	0
Polidactilia pré-axial (pés)	1	0	0
Sindactilia cutânea com +/- sinostose (exceto sindactilia cutânea de 2° e 3° dedos) (pés)	3	7	2
Sindactilia cutânea com +/- sinostose (mãos)	8	6	1
Tetralogia de Fallot Clássica	1	0	0
Tetralogia de Fallot com atresia pulmonar	0	0	0
Tetralogia de Fallot com estenose pulmonar	1	1	0
Tetralogia de Fallot não especificado	0	0	0
Transposição de grandes vasos	1	0	0
Truncus arteriosus	0	0	0
Total Geral	163	153	21

ANEXO 6

Tabela 1- Distribuição, em ordem alfabética, dos sinais *minor* em indivíduos com FOTNS identificadas na HPO/OMIM, de acordo com a topografia da fenda.

Sinais <i>Minor</i> FOTS	Número de casos		
	FP	FLP	FL
11 pares de costelas	7	2	2
2º dedo encurtado	1	1	1
4º metacarpo curto	3	2	3
5º dedo encurtado	5	4	4
Abdome protuberante	5	0	0
Abdução do quadril diminuída	1	0	0
Acantólise	0	0	1
Acantose nigricans	1	0	1
Achatamento das epífises de ossos tubulares	1	0	0
Acne	4	1	1
Acrobraqueiefalia	1	0	0
Acrocianose	1	0	0
Afilamento distal fêmur	1	0	0
Afinamento e abaulamento dos ossos da fossa posterior	1	0	0
Agenesia de dentes permanentes	2	1	0
Agenesia de incisivo	1	1	1
Agenesia de incisivo central	2	1	1
Agenesia de incisivo central superior	1	1	1
Agenesia dentária seletiva	6	4	4
Agenesia do corpo caloso	39	23	22
Agenesia do incisivo central inferior	1	0	0
Agenesia do incisivo lateral superior	1	1	2
Agenesia parcial do corpo caloso	6	4	4
Agenesia pituitária anterior	1	1	1
Agenesia renal unilateral	7	2	2
Alargamento da caixa torácica	1	0	0
Alargamento metafisário	4	1	1
Albinismo ocular	2	2	2
Albinismo parcial	1	1	1
Alça da artéria pulmonar	1	1	1
Alergia cutânea	1	1	1
Alopecia	12	6	5
Alopecia irregular	2	2	2
Alopecia progressiva	1	1	1
Alta estatura	8	3	3
Alta estatura desproporcionada	5	1	1
Alteração da aorta	10	5	6
Alteração da caixa torácica	10	4	4

Sinais <i>Minor</i> FOTS	Número de casos		
	FP	FLP	FL
Alteração da fíbula	9	2	3
Alteração da laringe	8	5	5
Alteração da marcha	10	3	3
Alteração da morfologia dentária	9	4	5
Alteração das fendas palpebrais	8	6	5
Alteração das unhas	8	6	7
Alteração das vértebras	8	2	3
Alteração de pele	9	1	1
Alteração do anti-hélice	9	1	1
Alteração do esterno	9	4	4
Alteração do filtro	8	4	5
Alteração do mamilo	11	4	4
Alteração do trato urinário superior	10	1	2
Alteração curvatura cervical	2	1	1
Alteração da densidade mineral óssea	8	2	3
Alteração da fossa posterior do crânio	2	0	0
Alteração da genitália externa feminina	10	5	5
Alteração da morfologia do coração	3	3	2
Alteração da morfologia do osso cortical	3	0	0
Alteração da morfologia renal	3	1	1
Alteração da pupila	2	0	0
Alteração das cristas dermatoglíficas	1	0	0
Alteração de arco vertebral	1	0	0
Alteração do rim	8	6	6
Alteração do sistema coletor renal	2	0	0
Alteração do sistema genital	10	4	4
Alteração do sistema venoso esplenoportal	1	0	0
Alteração dos ossos do quadril	25	4	5
Alteração dos ossos metacarpo	25	8	9
Alteração e da hélice	9	2	2
Alteração e do palato	10	6	8
Alteração lobulação pulmonar	9	5	5
Alteração morfologia diáfise	2	0	1
Alteração morfologia mão	2	1	1
Alteração na linha de implantação dos cabelos	1	1	1
Alteração nasal	11	4	6
Alteração pilonidal sacrococcígea	10	5	5
Alteração segmentação vertebral e fusão	2	1	1
Alterações da clavícula	12	3	3
Alterações da falange do polegar	7	4	5
Alterações da morfologia da epífise	12	5	6
Alterações da nasofaringe	7	6	6
Alterações da voz	12	7	8
Alterações de dermatóglifos	8	2	2

Sinais <i>Minor</i> FOTS	Número de casos		
	FP	FLP	FL
Alterações do ureter	12	8	8
Alterações da artéria pulmonar	6	1	1
Alterações da asa nasal	1	1	1
Alterações da cabeça femoral	1	0	0
Alterações da câmara anterior	3	2	2
Alterações da cavidade oral	1	0	0
Alterações da coluna cervical	2	1	1
Alterações da faringe	5	1	1
Alterações da genitália interna feminina	12	5	6
Alterações da glândula paratiróide	1	1	1
Alterações da glândula parótida	1	0	0
Alterações da glândula tireóide	1	1	2
Alterações da língua	5	3	3
Alterações da mama	1	0	0
Alterações da mandíbula	1	1	1
Alterações da mão	1	0	0
Alterações da morfologia óssea	1	0	1
Alterações da morfologia do crânio	16	7	7
Alterações da morfologia do sistema cardiovascular	26	8	8
Alterações da morfologia do tálamo	1	1	1
Alterações da musculatura	3	2	2
Alterações da orelha	4	1	1
Alterações da pálpebra	1	0	0
Alterações da parede abdominal	3	1	1
Alterações da pigmentação da retina	3	3	3
Alterações da pleura	1	1	1
Alterações da prega ariepiglótica	1	0	0
Alterações da região periauricular	7	1	1
Alterações da sobrancelha	6	3	3
Alterações da substância branca cerebral	2	2	2
Alterações da textura do cabelo	3	2	2
Alterações da tíbia	6	3	3
Alterações da traqueia	1	1	1
Alterações da ulna	6	3	4
Alterações da vagina	2	1	1
Alterações da valva tricúspide	1	0	0
Alterações da válvula aórtica	5	1	1
Alterações da válvula mitral	2	0	0
Alterações da válvula pulmonar	2	0	0
alterações da vasculatura pulmonar	2	2	2
alterações da vasculatura retiniana	1	0	0
Alterações da vesícula biliar	6	4	4
Alterações das artérias carótidas	1	1	1
Alterações das cristas alveolares	0	0	1

Sinais <i>Minor FOTS</i>	Número de casos		
	FP	FLP	FL
Alterações das fontanelas ou suturas cranianas	15	4	4
Alterações das glândulas supra-renais	4	2	2
Alterações das narinas	3	1	0
Alterações das unhas	5	2	3
Alterações das unhas das mãos	27	11	13
Alterações das válvulas cardíacas	4	4	5
Alterações de cor dos dentes	1	0	0
Alterações de costelas	39	16	17
Alterações de dígitos	1	1	1
Alterações de movimento dos olhos	3	1	1
Alterações de pigmentação da pele	4	2	2
Alterações de verme cerebelar	0	0	1
Alterações dentárias	18	3	5
Alterações do abdômen	2	1	1
Alterações do acetábulo	1	0	0
Alterações do antebraço	1	1	1
Alterações do ânus	2	2	2
Alterações do aparelho geniturinário	2	2	2
Alterações do baço	4	2	2
Alterações do cabelo	2	2	2
Alterações do canal auditivo	1	0	0
Alterações do cerebelo	1	1	0
Alterações do cérebro	1	0	0
Alterações do corpo caloso	1	0	0
Alterações do cotovelo	4	2	2
Alterações do couro cabeludo	1	0	0
Alterações do dedo do pé	2	1	0
Alterações do diafragma	1	1	1
Alterações do disco intervertebral	2	1	1
Alterações do duodeno	1	0	0
Alterações do eixo hipotálamo-hipófise	1	0	0
Alterações do endocárdio	2	0	0
Alterações do escroto	1	0	0
Alterações do esmalte dentário	15	8	7
Alterações da falange distal do dedo	1	1	1
Alterações do frenulo oral	1	0	0
Alterações do humor vítreo	4	0	0
Alterações do intestino	4	1	2
Alterações do intestino delgado	1	1	1
Alterações do macula	2	1	1
Alterações do mediastino	1	1	1
Alterações do mesentério	2	2	2
Alterações do nariz	13	5	5
Alterações do nervo óptico	1	1	1

Sinais <i>Minor FOTS</i>	Número de casos		
	FP	FLP	FL
Alterações do olho	6	0	1
Alterações do ombro	6	3	3
Alterações do ouvido externo	3	2	2
Alterações do ouvido interno	3	2	2
Alterações do ouvido médio	3	1	1
Alterações do palato mole	2	1	1
Alterações do pâncreas	5	3	3
Alterações do pé	5	1	1
Alterações do pericárdio	1	1	1
Alterações do pescoço	4	2	3
Alterações do polegar	3	2	2
Alterações do processo odontóide	2	1	1
Alterações do pulso	6	3	3
Alterações do quinto osso metatarso	1	0	0
Alterações do sacro	4	1	1
Alterações do seio frontal	2	0	0
Alterações do sistema cardiovascular	4	3	3
Alterações do tecido adiposo	1	1	1
Alterações do testículo	5	1	1
Alterações do timo	3	2	2
Alterações do tórax	3	2	2
Alterações do tragus	4	0	0
Alterações do trato biliar	3	3	3
Alterações do trato gastrointestinal	1	0	0
Alterações do túbulo renal	1	1	1
Alterações do umbigo	2	2	2
Alterações do úmero	3	0	0
Alterações do útero	1	1	1
Alterações dos cílios	15	6	7
Alterações dos joelhos	1	0	0
Alterações dos nervos cranianos	4	1	1
Alterações dos órgãos abdominais	1	0	0
Alterações dos ossículos do ouvido médio	2	0	0
Alterações dos ossos do carpo	1	1	1
Alterações dos tornozelos	3	0	0
Alterações e do fémur	7	2	2
Alterações esqueléticas múltiplas	1	0	0
Alterações lacrimais	14	7	7
Alterações morfológicas do sistema nervoso central	1	0	0
Alteraçõesda morfologia do osso da cintura pélvica	20	7	7
Alteraçõesdas metáfises	14	1	2
Alteraçõesdo sistema urinário	6	3	3
Alterações segmentação de costelas	2	1	1
Alternando esotropia	1	1	1

Sinais <i>Minor FOTS</i>	Número de casos		
	FP	FLP	FL
Anel de constrição por banda amniótica	8	2	2
Aneurisma	2	1	0
Aneurisma cerebral	2	0	0
Aneurisma da aorta	1	0	0
Aneurisma da aorta ascendente	2	0	0
Aneurisma da aorta descendente	2	0	0
Aneurisma de artéria pulmonar	2	0	0
Angiomatose visceral	2	0	0
Ângulo obtuso da mandíbula	1	0	0
Anidroses	1	1	1
Anisospondilia	2	0	0
Anomalia branquial	2	2	2
Anomalia da cabeça do rádio	1	1	1
Anomalia da coluna vertebral	3	2	2
Anomalia da válvula tricúspide de Ebstein	1	1	1
Anomalia de Axenfeld	0	1	1
Anomalia de Rieger	1	1	1
Anomalia de Peters	4	4	3
Anomalia do sistema esquelético	4	1	1
Anomalia do sistema nasolacrimal	1	0	0
Anomalia do sistema nervoso	1	1	1
Anomalia do sistema respiratório	1	0	0
Anomalia do sistema traqueobrônquica	1	1	1
Anomalia morfológica do ouvido médio	2	2	2
Anoniquia	11	7	7
Anquiloblefaro	6	5	4
Anquiloglossia	3	0	0
antihelix proeminente	2	1	1
antitragus proeminente	1	0	0
Ânus anteriorizado	8	4	4
Ânus ectópico	11	4	4
Apêndice Caldal	1	0	0
Apêndice cutâneo retroauricular	1	0	0
Apêndice pré-auricular	26	12	12
Apêndices cutâneos	4	3	3
Apinhamento dentário	15	5	6
Aplasia canal lacrimal	2	1	1
Aplasia cutis congênita	2	2	2
Aplasia cútis congênita	2	2	2
Aplasia cutis congênita sobre a área parietal posterior	1	1	1
Aplasia de mama	1	0	0
Aplasia do bíceps	1	1	1
Aplasia do músculo peitoral maior	3	1	1
Aplasia do útero	5	1	1

Sinais <i>Minor</i> FOTS	Número de casos		
	FP	FLP	FL
aplasia hemiclavicular	1	1	1
aplasia patelar	9	1	1
Aracnodactilia	26	6	6
arco aórtico à direita	2	1	1
arco aórtico direito com ramificação em imagem de espelho	2	0	0
arqueamento anterior da tíbia	1	0	0
arqueamento anterior dos ossos longos	1	0	0
arqueamento da tíbia	6	2	2
Arqueamento de braço, antebraço, coxa ou perna	18	3	3
arqueamento femoral	8	2	2
arqueamento femoral lateral	1	0	0
arqueamento radial	8	3	3
arqueamento ulnar	6	1	1
arredondamento anterior dos corpos vertebrais	1	0	0
artéria umbilical única	9	4	5
Articulações alargadas	2	0	0
articulações interfalangianas endurecidas	1	0	0
articulações interfalangianas proeminentes	1	0	0
articulações interfalangianas proximais proeminentes	1	0	0
asa do nariz plana	1	1	1
asas ilíacas Altas	1	0	0
asas ilíacas alargadas	2	1	1
asas ilíacas estreitas	2	0	0
assimetria craniana	1	1	1
assimetria craniofacial	1	1	1
Assimetria das orelhas	2	1	1
assimetria de membros inferiores	3	2	2
Assimetria do tórax	2	1	1
Assimetria facial	34	9	8
Assimetria facial durante o choro	1	0	0
atelectasia	1	0	0
Atraso ossificação da epífise proximal do femor	1	0	0
Atraso na ossificação do calcâneo	1	0	0
atraso na ossificação dos ossos do carpo	1	1	1
Atraso no fechamento suturas cranianas	7	1	1
atresia de laringe	2	1	1
Atresia do canal auditivo externo	26	12	12
atresia do ducto lacrimal	2	1	1
atresia uretral	1	1	1
atrofia cerebral	7	1	2
atrofia da íris	1	1	1
atrofia da retina	1	1	1
Atrofia de músculos esquelético	18	2	3
atrofia dérmica	2	2	2

Sinais <i>Minor</i> FOTS	Número de casos		
	FP	FLP	FL
atrofia ocular	1	0	0
Aumento da distância entre o hálux e o segundo dedo	20	5	5
aumento da envergadura	1	0	0
Aumento do número de dentes	8	2	2
aumento do segmento superior à relação ao inferior	1	1	1
Aumento do trabeculado dos ossos longos	1	0	0
Ausência de grandes lábios	1	0	0
Ausência de músculo peitoral menor	1	1	1
Ausencia de ossificação esternal	2	0	0
ausência de septo pelúcido	6	2	2
Ausência do duto de Stensen	2	2	2
ausência parcial do verme cerebelar	1	0	0
Ausência pêlos axilares	1	0	0
baço acessório	4	3	3
Baixa elasticidade da pele	2	0	0
Baixa estatura	163	52	55
Baixa estatura desproporcionada (membros curtos)	5	0	0
Baixa estatura desproporcionada (tórax curto)	5	0	0
baixa estatura desproporcional	2	1	1
baixa estatura Moderada	1	0	0
baixa estatura neonatal (tronco curto)	1	0	0
Baixa estatura neonatal com membros curtos	4	0	1
baixa estatura proporcional	2	1	1
Baqueteamento	2	1	1
Base do crânio espessa	1	0	0
Bastonetes de nemalina	1	0	0
Baueteamento dos dedos do pé	2	0	0
blefarite	4	3	3
Bloco vertebral	3	2	2
Boca aberta	12	4	4
boca em arco de cupido	3	1	1
Boca grande	26	10	10
Boca pequena	53	8	8
boca triangular	2	1	1
bochechas cheias	9	1	1
bolhas na pele	2	1	1
braço arqueado	1	0	0
Braquicefalia	33	12	12
Braquituricefalia	4	1	1
broncomalácia	1	1	1
bronquiectasia	1	1	1
Cabelo cacheado	1	0	1
Cabelo com implantação baixa na fronte	12	4	5
cabelo escasso	6	2	2

Sinais <i>Minor</i> FOTS	Número de casos		
	FP	FLP	FL
Cabelo grosso	2	1	1
Cabelo quebradiço	2	1	1
cabelo rarefeito anteriormente	1	0	0
Cabelo seco	1	1	1
cabelos claros	3	2	3
Cabelos com baixa implantação na nuca	22	10	11
Cabelos com implantação alta	4	2	2
Cabelos finos	9	5	5
Cabelos rarefeitos	17	7	7
Cabelos semelhantes lã	1	1	2
calcâneo bipartido	3	1	1
Calcâneo em cadeira de balanço	14	4	4
calcificação cerebral	5	1	1
Calcificação condral pontilhada	3	0	0
Calcificação da foice cerebral	2	1	1
calcificação da retina	1	0	0
calcificação meníngea	1	0	0
calcificações cerebrais da linha média	1	0	0
Calcificações epifisárias puntiformes	5	1	1
Calvíce	0	0	1
cardiomegalia	2	0	1
Cardiomiopatia dilatada	3	2	3
cartilagem auricular hipertrófica	1	0	0
cartilagem traqueal anômala	2	0	0
Cartilhagem calcificada pontilhado infantil	1	0	0
catarata punctata	1	0	0
catarata sutural	1	0	0
Cavum septo pelúcido	6	3	3
Celulite	1	0	0
centros de ossificação do esterno fundidos	2	0	0
centros de ossificação múltiplos no carpo	1	1	1
ceratocistos da mandíbula	1	1	1
ceratocone	2	2	2
Chanfradura sacroilíaca curta	2	1	1
chanfradura sacroilíaca estreita	1	1	1
chordee	1	0	0
choro fraco	2	2	2
cicatriz	1	0	0
cicatrizes atípica de pele	2	2	3
Cifoescoliose	21	3	4
cifoescoliose lombar	1	0	0
Cifose	37	7	7
cifose cervical	4	1	1
cifose torácica	1	0	0

Sinais <i>Minor FOTS</i>	Número de casos		
	FP	FLP	FL
cifose toracolombar	1	1	1
Cílios ausentes	8	4	3
cílios enrolados	1	1	1
Cílios esparsos	13	6	6
cílios grisalhos	1	1	1
cílios inferiores esparsos	2	1	1
Cílios longos	8	3	3
cílios longos em linhas irregulares	1	0	0
cisto aracnóide	3	2	1
cisto branquial	2	0	0
cisto broncogênico	1	1	1
cisto cerebelar	3	3	3
cisto da fossa posterior no quarto ventrículo	1	0	0
Cisto de fossa posterior	4	2	2
cisto do plexo coróide	3	4	4
Cisto no ovário	1	1	0
cisto orbital	3	1	1
cisto ósseo	1	1	1
Cisto renal	16	9	9
cisto Retrocerebellar	1	1	1
cistos hepáticos	1	1	0
cistos pancreáticos	3	1	0
cistos periventriculares	1	1	1
cistos renais corticais	2	0	0
Clavícula em guidão de bicicleta	7	2	2
clavículas alongadas	3	0	0
clavículas aplástica	1	0	0
clavículas finas	2	0	0
clavículas largas	2	0	0
clavículas onduladas	1	0	0
clavículas pequenas	6	1	2
clavículas retas	1	1	1
cleft anterior dos corpos vertebrais	1	0	0
Cleft dos corpos vertebrais	3	2	2
cleft vertebral	2	0	0
Clinodactilia	29	13	15
clinodactilia dedos dos pés	1	0	0
Clinodactilia do quinto dedo	67	24	24
Clinodactilia do quinto dedo do pé	2	1	1
clivus Vertical	2	1	1
cóccix grande	1	0	0
cóccix saliente	1	0	0
colo femoral curto	4	0	0
Coloboma	11	5	5

Sinais <i>Minor</i> FOTS	Número de casos		
	FP	FLP	FL
Coloboma coriorretiniano	11	7	8
coloboma da pálpebra inferior	4	2	2
coloboma da pálpebra superior	4	2	2
coloboma da retina	4	3	3
Coloboma de corpo ciliar	0	0	1
coloboma do nervo óptico	9	5	6
coloboma Iridoretinal	1	1	1
coloboma macular	1	0	0
columela curta	4	1	1
columela larga	3	2	2
columela voltada para baixo	3	2	2
Coluna vertebral relaticamente pequena	1	0	0
Comissuras bucais desviadas para baixo	17	7	8
Comportamento feliz	5	1	1
comprimento ao nascer maior que percentil 97	1	1	1
comprimento ao nascer menor do que percentil 3	3	1	1
concavidade anterior da vértebra torácica	1	0	0
condrócitos gigantes multinucleados na cartilagem epifisária	1	0	0
congénita aplasia cutis no tronco ou nos membros	1	1	1
Congênita, hipertricrose generalizada	1	0	0
Contratura articular (mão)	29	8	9
contratura da articulação do quinto dedo	1	1	1
contratura de bacia	5	0	1
contratura de tornozelo	1	1	1
contratura em flexão do polegar	1	0	0
contratura flexão do dedo do pé	2	1	1
cordão umbilical curto	3	1	1
corpo caloso displásicos	2	1	1
corpos vertebrais biconcavos	1	0	0
corpos vertebrais em forma de disco	1	0	0
corpos vertebrais ovóides	3	0	0
costelas ausentes	5	1	1
costelas bífida	4	4	4
costelas cervicais	5	2	2
Costelas curtas	16	4	6
costelas em concha	1	0	0
costelas finas	9	2	3
costelas horizontalizadas	3	1	2
costelas largas	6	3	3
costelas onduladas	1	1	1
costelas supranumerárias	5	4	4
Cóstex cerebral espesso	1	1	1
covinha no queixo	2	1	1
coxa Valga	9	0	0

Sinais <i>Minor</i> FOTS	Número de casos		
	FP	FLP	FL
coxa valga bilateral	1	0	0
coxa vara	6	0	0
crânio assimetria	3	1	1
Cranio bífido oculto	1	1	1
Crânio espessado	4	2	2
crescimento assimétrico	2	1	1
crescimento lento de cabelo	2	1	1
Criptorquidia	136	52	58
criptorquidia bilateral	1	1	0
Crista supra-orbital rasa	12	3	3
Crista supraorbitária proeminente	5	1	1
cúbito valgo	8	3	4
Cunha dos corpos vertebrais	1	1	1
Cunha posterior dos corpos vertebrais	1	0	0
Cúspide em garra	1	0	0
cutis laxa	9	1	1
cutis marmorata	9	2	2
dedo encurtado (mão)	9	3	3
dedo fino	4	0	0
Dedos afilados	18	5	5
Dedos alargados	2	1	1
dedos das mãos alongados	3	1	1
dedos dos pés alongados	3	0	0
Dedos em martelo	3	0	0
Dedos encurtados	17	9	8
dedos sobrepostos	3	2	2
Defeito de segmentação vertebral	31	16	16
defeito de segmentação vertebras cervicais	2	0	0
defeito na linha média do nariz	8	5	5
defeito no crânio	7	3	3
defeitos de segmentação pulmonar	1	1	1
defeitos nas válvulas pulmonares	1	1	1
defeitos por redução do antebraço	1	0	0
deformidade posicionaldo pé	1	1	1
deformidade calcaneovalgo	2	1	1
deformidade da orelha externa unilateral	1	1	1
deformidade equinovarus	1	0	0
Deformidades de coluna	1	0	0
degeneração de vítreo	2	0	0
degeneração do disco intervertebral	1	0	0
degeneração tapetoretiniana	2	1	1
dente conico	4	3	4
Dente invaginado	1	0	0
dente neoatal	6	3	4

Sinais <i>Minor FOTS</i>	Número de casos		
	FP	FLP	FL
Dentes cariados	11	6	6
dentes conicos/pequenos	1	1	1
dentes espaçados	7	4	4
dentes fundidos	1	0	0
dentes mal alinhados	2	0	0
Dermatite seborréica	2	0	0
dermatites eczematóides	1	0	0
dermatóglifos palmares anormais	1	1	2
Descolamento da retina	0	0	5
Deslocamento do meato uretral externo	35	15	16
Destroposição de aorta	2	1	1
Desvio do dedo	1	1	1
desvio radial da mão	1	0	0
desvio radial do 4º dedo	1	0	0
Desvio radial do dedo	17	11	12
desvio radial do segundo dedo	2	0	0
desvio radial mãos	1	0	0
desvio tibial dos dedos do pé	3	1	1
desvio ulnar da mão ou dos dedos da mão	3	1	1
Desvio ulnar do 2º dedo	1	1	1
Desvio ulnar do 3º dedo	1	0	0
Desvio ulnar do dedo	10	1	1
Desvio ulnar do punho	1	1	1
dextrocardia	5	2	2
diáfises encurtadas	1	0	0
diâmetro anteroposterior de tórax aumentado	1	0	0
diástase de retos abdominais	7	5	5
diastema	1	0	0
diferenciação corticomedular renal reduzida	1	1	1
difficuldade de deambulação	1	0	0
Dificuldade de movimentos da língua	1	1	1
Dilatação da aorta	3	2	2
dilatação da aorta ascendente	3	1	1
dilatação da raiz da aorta	2	1	1
Dilatação do canal auditivo interno	1	0	0
Dilatação dos ventrículos laterais	3	2	2
Diminuição da ossificação base do crânio	1	0	0
Diminuição da ossificação do crânio	4	0	0
Diminuição dos sulcos palmares	1	0	0
disartria	3	1	1
discurso pobre	1	1	1
disdiadococinesia	1	0	0
disgenesia pulmonar primária unilateral	1	0	0
disgenesia tireoidiana	1	1	1

Sinais <i>Minor FOTS</i>	Número de casos		
	FP	FLP	FL
Dismorfismo auricular	35	10	13
Dismorfismos faciais	13	4	4
Disostose mandibulofacial	4	0	0
Displasia acetabular	3	1	1
displasia da retina	1	1	1
Displasia do quadril	4	4	4
displasia ectodérmica	6	5	7
displasia ectodérmica hipodrótica	1	0	0
displasia epifisária	6	0	0
displasia epifisária múltipla	2	0	0
displasia nervo óptico	4	0	0
Displasia renal	12	7	8
displasia renal Fibrosa	2	0	0
Displasia renal multicística	25	14	14
Displasia renal policística	14	4	3
displasia septo-óptica	2	1	1
displasia spondiloepifiseal	3	0	0
displasia ungueal	9	5	6
disrafismo espinhal	1	0	0
Distensão abdominal	4	2	2
distiquíase	2	1	2
distonia de torção	1	1	1
distorção irregular de vértebras	1	0	0
distrofia retiniana	2	0	0
distrofia ungueal	5	2	3
divertículo da bexiga	3	2	2
divertículo de Meckel	3	2	2
doença hepática cística	2	2	1
doença policística do fígado	1	0	0
Dolicocefalia	14	2	2
ductos lacrimais malformados	1	1	1
Duplicação da pelve renal	1	1	1
duplicação da uretra distal	1	1	1
Duplicação de órgãos internos	3	3	3
duplicação renal	1	1	1
duplicação ureteral	4	3	3
ectopia cordis	2	2	2
ectopia de pupila	1	1	1
ectopia ventricular bidirecional	1	0	0
ectrópio	2	1	1
Ectrópio da pálpebra inferior	0	0	1
Eczema	5	2	2
Edema	7	1	1
Edema articular de início tardio	1	1	1

Sinais <i>Minor</i> FOTS	Número de casos		
	FP	FLP	FL
Edema do dorso das mãos	1	0	0
Edema do dorso do pé	1	0	0
Edema dos membros inferiores	1	0	0
edema generalizado	1	1	1
edema palpebral	3	0	0
Eférides	1	1	1
efélides múltiplas	2	0	0
embriotoxon posterior	3	2	2
eminência hipotenar pequena	1	0	0
eminência tenar pequena	2	1	1
Encurtamento de todas as falanges dos dedos	1	0	0
Encurtamento de todas as falanges dos dedos do pé	1	0	0
encurtamento desproporcional da tíbia	1	0	0
encurtamento distais dos membros	1	1	1
entrópio	2	1	1
envelhecimento prematuro dos cabelos	2	2	2
epibulbar dermóide	2	2	2
Epicanto	75	21	20
Epicanto inverso	2	2	2
epífise distal do fêmur Pequena	1	0	0
epífise do fêmur distal Irregular	1	0	0
epífise femoral irregular	1	0	0
Epífise femoral proximal achatada	3	0	0
Epífise proximal alargada	1	0	0
epífises achatadas	2	0	0
epífises alargadas	3	0	0
epífises de marfim	1	0	0
epífises em cone	4	4	3
Epífises em cone do 2º ao 5º dedos	0	0	1
epífises em forma de cone das falanges da mão	3	0	0
epífises irregulares	2	0	0
epífises tibiais proximais irregulares	1	0	0
epiglote bífida	2	1	1
erosão da córnea	3	1	1
erosão da pele	1	0	0
Erupção avançado de dentes	3	0	0
escamação da pele	1	0	0
escápula alada	2	0	0
escavação costela anterior	4	1	1
escavação metafisária	1	0	0
escavação posterior da costela	1	0	0
esclera	5	1	1
Esclera azulada	15	1	2
Esclerose de base do crânio	3	1	1

Sinais <i>Minor</i> FOTS	Número de casos		
	FP	FLP	FL
esclerose progressiva da base do crânio	1	0	0
Escoliose	113	40	42
escoliose torácica	1	0	0
escoliose tóracolombar	1	0	0
Escroto bífido	13	7	7
escroto em cachecol	8	6	6
escroto pequeno	2	0	0
Esotropia	10	4	4
Espessamento da borda lateral da escápula	1	1	1
espessamento da diáfise	1	0	0
espessamento da pele	3	2	2
Espinha bífida	9	7	7
Espinha bífida oculta	20	9	10
Espinha bífida oculta em L5	1	0	0
Espinha bífida oculta em S1	1	0	1
Esplenomegalia	10	3	3
espondilolistese	5	1	1
espondilose	3	1	1
esporas metafisárias	1	1	1
estatura baixa leve	3	2	2
esteatose hepática	2	1	1
esteatose renal	1	0	0
estenose anal	8	6	5
estenose da artéria pulmonar periférica	1	0	0
estenose de laringe	3	2	2
Estenose do canal auditivo externo	14	5	5
estenose do canal lacrimal	3	0	0
estenose do canal vertebral	2	1	1
estenose laringotraqueal	2	1	1
Estenose nasal	1	1	1
Estenose pulmonar	18	6	6
estenose subglótica	1	1	1
Estenose traqueal	12	4	4
estenose ureteral	2	1	1
esterno curto	5	1	2
esterno proeminente	1	0	0
Estrabismo	77	31	35
estrias de distensão	1	0	0
estrias hiperpigmentadas	1	0	0
estrias hipopigmentares	1	0	0
estridor laríngeo congênito	1	1	1
Eversão do terço lateral das pálpebras inferiores	2	0	0
Excesso de tecido subcutâneo periorbital	1	0	0
Exostose do canal auditivo externo	1	0	0

Sinais <i>Minor FOTS</i>	Número de casos		
	FP	FLP	FL
exostoses	5	1	1
exotropia	7	2	2
Extensão do crescimento do cabelo em templos a lateral das sobrancelhas	1	1	1
Face alongada	16	5	5
Face de Elfo	1	0	0
Face fina	13	4	4
Face grande	2	0	0
Face grosseira	14	5	5
Face larga	6	2	2
face oval	2	1	1
Face pequena	4	0	0
Face redonda	16	2	2
face triangular	9	2	1
facies miopática	4	1	1
falange distal do hálux curta	1	0	0
falange distal do polegar alargada	2	0	0
Falange distal dos dedos curta	24	5	7
falange distal alargada em dedo	1	0	0
falange distal do 5º dedo curta	1	0	0
falange distal do polegar curta	2	1	1
falange distal do quinto dedo do pé curta	1	0	0
falange média do 2º dedo encurtado	1	0	0
falange média curta do 5º dedo	2	1	1
falange média de dedo curta	3	0	0
Falange pequena de dedo da mão	10	2	1
Falange proximal em forma de lápide	1	0	0
falanges distais alargadas	2	0	0
falanges distais alargadas de todos os dedos	1	0	0
falanges fusiformes	1	0	0
falanges proximais alargadas da mão	1	1	1
Falha oval simétrica em osso parietal	1	1	1
fechamento tardio da fontanela anterior	6	3	3
fêmur bífido	1	1	1
fêmur curto	4	2	2
fêmur em forma de haltere	1	0	0
Femur proximal em clava	2	0	0
fenda de laringe	2	2	2
fenda faríngea posterior	1	1	1
Fenda na parte superior do pavilhão auricular	2	0	0
Fenda palpebral	14	13	12
fenda palpebral longa	4	1	2
Fenda palpebral oblíqua para cima	42	12	14
Fenda palpebralpequena	20	5	5
fibroma cardíaco	1	1	1

Sinais <i>Minor FOTS</i>	Número de casos		
	FP	FLP	FL
fibroma ovariano	1	1	1
fibromatose gengival	1	0	0
fibrose congênita dos músculos extra-oculares	1	0	0
fibrose hepática	5	2	1
fibrose pancreática	1	0	0
Filtro apagado	16	5	5
Filtro bem marcado	8	3	3
Filtro curto	26	13	15
Filtro hipoplásico	3	1	1
Filtro largo	3	2	2
Filtro longo	51	8	8
fimose	1	0	0
Finger pads	5	3	3
fisiologia renal anormal	1	0	0
fissura palpebral pequena	2	0	0
fissuras palpebrais em forma de S	2	2	2
Fissuras palpebrais oblíquas para baixo	80	31	30
fistula branquial	2	0	0
fontanela anterior aberta	1	0	0
Fontanela anterior ampla	15	5	5
fontanela anterior pequeno	2	0	0
Fontanelas grandes	15	2	2
forame oval patente	7	4	4
forame parietal	4	2	2
Forntal pequeno	1	1	1
fossa glenóide plana	1	0	0
Fóvea sacral	15	7	7
fraqueza dos flexores do pescoço	1	0	0
Fraqueza muscular	8	2	2
fraqueza muscular de membros	1	0	0
fraqueza muscular distal de início tardio	1	0	0
fraqueza muscular proximal	1	0	0
frênulo lingual curto	2	2	2
frênulos orais acessório	6	1	1
Frontal abaulado	60	20	19
Frontal achatado	3	0	0
Frontal alto	27	7	8
Frontal estreito	13	5	5
frontal inclinado	14	5	6
Frontal largo	26	10	11
Frontal proeminente	25	10	10
Frouxidão articular	20	6	6
frouxidão articular generalizada	2	0	0
frouxidão ligamentar	3	1	1

Sinais <i>Minor FOTS</i>	Número de casos		
	FP	FLP	FL
fusão das vértebras cervicais (C5 / C6)	1	0	0
Fusão de vértebras cervicais	4	1	1
Fusão posterior da costela	1	0	0
fusão vertebral	11	5	5
fusão vertebral cervical (C2 / C3)	2	1	1
fusion capitato-hamate	2	0	1
Fusion contelas	9	5	5
genitália anteriorizada	1	0	0
genitália interna anormal	1	1	1
Geno recurvato	1	1	1
Geno valgo	12	0	1
geno varo	6	0	0
ginecomastia	2	1	1
glabela proeminente	3	1	1
glândula pituitária pequena	1	0	0
Glossoptose	16	1	1
Grande para a idade gestacional	4	3	3
Grandes asas ilíacas	1	0	0
hallux alargado	8	4	4
hallux alargado distal	1	0	0
hallux alongado	4	0	0
hallux curto	4	1	1
hallux valgo	8	3	3
hamartoma	2	1	1
Hamartoma da língua	2	0	0
hamartoma hipotalâmico	4	3	2
hélice proeminente	1	0	0
hélice pontiagudas	2	0	0
Hélice sobredobrada	13	5	6
hélice subdesenvolvida	1	0	0
hélices espessada	4	1	1
hélices sobredoradas	2	0	0
hemangioma	3	2	2
hemangioma capilar em face	2	0	0
hemangioma capilar facial linha média	1	1	1
hemangioma capilar terço médio da face	2	1	2
hemangioma facial	1	1	1
hemangioma glabellar	2	0	0
hemangiomas capilares	1	0	0
Hemivertebral	16	7	7
Hemorragia cerebral	1	0	0
hemorragia vítrea	1	0	0
hepatoesplenomegalia	3	0	0
Hepatomegalia	14	3	3

Sinais <i>Minor</i> FOTS	Número de casos		
	FP	FLP	FL
Hérnia	1	1	1
Hérnia da parede abdominal	15	4	6
hérnia de hiato	6	4	4
hérnia femoral	1	0	0
Hérnia umbilical	39	13	13
hérnia ventral	1	1	1
heterocromia iridis	1	1	1
Hidranencefalia	4	1	1
Hidrocefalia	65	24	24
hidrometrocolpos	1	0	0
Hidronefrose	36	13	13
hidroureter	6	3	4
higroma cístico	7	4	4
hiperacusia	1	1	1
hiperextensibilidade da pele	7	1	1
Hiperextensibilidade das articulações dos dedos	4	1	1
hiperextensibilidade de articulação metacarpofalângica	1	0	0
hiperextensibilidade articular proximal em dedos	1	1	1
Hiperidrose	0	0	2
Hiperlordose	18	4	4
hiperlordose lombar	9	2	3
Hipermobilidade articular	30	9	9
hipermobilidade coluna cervical	2	2	2
Hiperostose	0	0	1
hiperostose vertebral	1	1	1
hiperpigmentação da fronte	1	0	0
Hiperpigmentação da pele	1	1	1
hiperpigmentação generalizada	1	1	1
hiperpigmentação irregular	2	0	0
hiperpigmentação linear	1	1	1
hiperpigmentação reticular	1	1	1
Hiperplasia das trocânteres femorais	1	0	0
hiperplasia pancreática	1	0	0
hiperqueratose	8	4	4
hiperqueratose da epiderme	1	0	0
hiperqueratose folicular	2	0	0
hiperqueratose palmoplantar	3	2	2
hiperreflexia	3	1	1
Hipertelorismo	157	59	61
Hipertelorismo mamilar	16	9	8
hipertrícore	8	3	3
Hipertrícore de sobrancelhas	11	3	3
hipertrícore facial	2	1	1
hipertrofia muscular generalizada	2	2	2

Sinais <i>Minor FOTS</i>	Número de casos		
	FP	FLP	FL
hipertrofia ventricular direita	1	0	0
Hipertrofia ventricular esquerda	3	1	1
Hipodisplasia do corpo caloso	1	0	0
Hipodontia	14	9	11
hipófise ectópica	2	1	1
hipogonadismo	1	0	2
Hipoidrose	13	6	6
Hipopigmentação do cabelo	3	2	2
Hipopigmentação do fundo de olho	3	3	3
hipopigmentação generalizada	3	3	4
Hipoplasia malar	105	28	29
Hipoplasia do terço médio da face	34	12	12
hipoplasia arcos vertebrais	1	0	0
hipoplasia cerebral	2	1	1
hipoplasia côndilo mandibular	2	0	0
Hipoplasia da bexiga	1	1	1
Hipoplasia da cabeça do radio	2	2	2
Hipoplasia da cabeça femoral	1	0	0
Hipoplasia da cartilagem da orelha	3	1	1
Hipoplasia da epífise femoral	1	0	0
Hipoplasia da epiglote	6	3	3
Hipoplasia da faringe	1	0	0
Hipoplasia da genitália externa masculina	4	3	2
Hipoplasia da íris	1	0	0
Hipoplasia da maxila	25	12	11
Hipoplasia da musculatura	1	1	1
Hipoplasia da musculatura facial	1	1	1
hipoplasia da patela	2	0	0
Hipoplasia da ponte	1	0	0
Hipoplasia da pré-maxila	2	2	2
hipoplasia da quinta unha	1	0	0
hipoplasia da tireóide	1	1	1
Hipoplasia da trompa de Falópio	1	1	1
Hipoplasia da vagina	2	2	2
Hipoplasia de acetabulae	2	0	0
Hipoplasia de asa nasal	21	13	13
Hipoplasia de baço	1	0	0
Hipoplasia de dentes	2	1	1
Hipoplasia de escápulas	10	3	2
Hipoplasia de grandes lábios	11	6	5
Hipoplasia de hélice superiores	4	2	2
hipoplasia de hélices	1	1	1
Hipoplasia de ilíaco	1	0	0
Hipoplasia de ilio	6	1	1

Sinais <i>Minor FOTS</i>	Número de casos		
	FP	FLP	FL
Hipoplasia de ísquios	3	0	0
hipoplasia de laringe	3	1	1
hipoplasia de mama	2	0	0
hipoplasia de pelve	3	2	2
Hipoplasia de pequenos lábios	1	0	0
Hipoplasia de pituitária anterior	3	2	2
hipoplasia de seios frontais	2	0	0
Hipoplasia de testículo	8	1	1
Hipoplasia de vértebras cervicais	3	1	1
hipoplasia de vértebras coccígeas	1	1	1
Hipoplasia de vértebras sacrais	1	1	1
hipoplasia do clitóris	2	2	2
hipoplasia do coração	2	1	1
Hipoplasia do corpo caloso	27	10	11
hipoplasia do disco óptico	1	0	0
Hipoplasia do esmalte dentário	9	3	2
hipoplasia do músculo do ombro	2	0	0
hipoplasia do nervo óptico	4	3	3
hipoplasia do osso do carpo	1	0	0
Hipoplasia do osso frontal	2	2	2
hipoplasia do osso púbico	3	0	0
Hipoplasia do osso zigomático	23	6	6
Hipoplasia do ovário	1	0	0
Hipoplasia do pênis	22	8	9
Hipoplasia do primeiras costelas	2	2	2
Hipoplasia do processo odontóide	4	1	2
Hipoplasia do rádio	11	6	7
Hipoplasia do terço médio da face	34	12	12
Hipoplasia do timo	3	0	0
Hipoplasia do trato óptico	1	1	1
Hipoplasia do trocânter menor	1	0	0
Hipoplasia do tronco cerebral	6	3	3
Hipoplasia do útero	3	3	3
Hipoplasia dos corpos vertebrais	2	0	0
Hipoplasia dos lobos frontais	2	0	0
Hipoplasia escrotal	11	4	5
hipoplasia estroma da iris	1	1	1
hipoplasia fossa mandibular	2	1	1
hipoplasia genital externa	2	1	1
hipoplasia labial	3	2	2
hipoplasia macular	1	0	0
hipoplasia mamária unilateral	1	1	1
Hipoplasia mamilar mamilos	11	4	5
hipoplasia médio-clavicular	1	1	1

Sinais <i>Minor FOTS</i>	Número de casos		
	FP	FLP	FL
hipoplasia muscular do pescoço	1	0	0
Hipoplasia pulmonar	26	11	13
Hipoplasia renal	15	6	8
hipoplasia seios paranasais	1	1	1
hipoplasia torácica	11	2	2
hipoplasia torácica unilateral	1	0	0
hipoplasia vermis inferior	2	0	0
hipoplasia vertebral	2	2	2
Hipoplasia/aplasia do corpo caloso	54	26	25
Hipoplasia/aplasia envolvendo o nariz	9	2	2
Hipoplasia/aplasia da íris	2	2	2
Hipoplasia/aplasia da musculatura da parede abdominal	7	1	1
Hipoplasia/aplasia da patela	3	0	0
Hipoplasia/aplasia da pele	5	1	1
Hipoplasia/aplasia da sobrancelha	21	6	5
Hipoplasia/aplasia das costelas	1	0	0
Hipoplasia/aplasia das falanges distais dos dedos do pé	5	1	0
hipoplasia/aplasia dérmica focal	1	0	0
Hipoplasia/aplasia do esterno	1	1	1
Hipoplasia/aplasia dos lóbulos das orelhas	6	2	3
Hipoplasia/aplasia dos mamilos	7	4	4
Hipoplasia/aplasia envolvendo o sistema nervoso central	1	1	1
Hipoplasia/aplasia renal	34	17	19
Hipoplasia da asa do íliaco	5	1	2
Hipoplasia de aréola	0	0	1
hiporreflexia	7	1	1
Hipospadia	51	24	26
hipospadia peniana	1	1	1
Hipotelorismo	20	13	14
Hipotricose	0	0	1
hipotricose progressiva	2	2	2
Hipotrofia dos pequenos músculos da mão	1	1	1
hirsutismo	6	2	2
hirsutismo facial	2	1	1
hirsutismo frontal	1	0	0
hirsutismo generalizado	1	0	0
hirsutismo lombosacral	1	0	0
Implantação alta de cabelo na fronte	3	2	2
Implantação baixa das orelhas	99	29	29
Incapacidade de andar	1	0	0
inchaço das articulações	1	1	1
incisivo conico	1	1	1
incisivo superior único	6	4	4
incisivos centrais superiores espaçados	2	0	0

Sinais <i>Minor FOTS</i>	Número de casos		
	FP	FLP	FL
Incisura antegonial da mandíbula	1	0	0
Incisura sacroilíaca estreita	3	0	0
inserção anômala de costela nas vértebras	1	0	0
Insuficiência mitral	4	0	0
insuficiência velofaríngea	7	3	3
interposição lingual	1	0	0
intolerância ao exercício	1	0	0
invasão vascular metafisária	1	0	0
íris azuis	2	2	2
Iris de coloboma	32	15	16
irregularidade metafisária	4	0	0
Isquio alargado	1	0	0
Lábio inferior evertido	17	5	5
Lábio inferior grosso	12	3	4
Lábio superior em U	4	2	2
Lábio superior em V invertido	11	7	7
Lábio superior evertido	1	1	1
Lábio superior fino	25	7	7
lábio superior grande	2	0	0
lábio superior grosso	3	0	0
lábio superior pequeno	1	1	1
Lábios contraídos (em assobio)	2	0	0
Lábios finos	24	5	7
lábios grossos	1	0	0
Laringomalácia	12	5	5
lesão cística intracraniana	1	1	1
lesões císticas do pavilhão auricular	1	0	0
leucocoria	2	0	0
Leucomalácia periventricular	1	1	1
Limitação da extensão e supinação do cotovelo	1	1	1
limitação da flexão do cotovelo	1	0	0
limitação da flexão do joelho	1	0	0
Limitação da mobilidade articular	42	12	13
Limitação da movimentação do cotovelo	6	2	2
Limitação de extensão do cotovelo	8	4	4
Limitação de mobilidade do joelho	1	0	0
limitação de movimentos do pescoço	2	1	1
limitação de movimentos do quadril	1	0	0
Limitação movimento do ombro	2	0	0
linfagiectasia pancreas	1	0	0
linfangiectasia da tireóide	1	0	0
linfedema	7	2	2
linfedema dos membros inferiores predominantemente	2	1	1
língua bífida	8	6	5

Sinais <i>Minor FOTS</i>	Número de casos		
	FP	FLP	FL
língua lobulada	6	2	1
língua posteriorizada	1	0	0
língua protrusa	2	0	0
língua sulcada	1	0	0
lipoma	1	1	1
lipoma cutânea frontal	1	1	1
lipoma sacral	1	1	1
lipomas do sistema nervoso central da linha média	1	0	0
lipomas múltiplos	3	2	2
lobulação hepática anormal	1	0	0
lóbulo da orelha arrebitado	2	1	1
lóbulo da orelha ausente	1	1	1
lóbulo da orelha grande	6	2	2
Longelínea	1	0	0
Luxação articular	12	4	4
Luxação da cabeça do rádio	12	2	2
luxação da patela	4	1	1
luxação do joelho	3	1	1
Luxação do punho	1	1	1
Má oclusão dentária	22	8	7
má rotação axial do rim	1	0	0
má rotação renal	1	0	0
macrocefalia	32	7	7
macrocefalia pós-natal	1	1	1
macrocefalia relativa	6	0	0
macrodontia	3	0	0
Macrodontia do incisivo central superior permanente	1	0	0
macroglossia	5	2	2
Macrotia	34	14	16
Macula hipermelanocítica	2	2	2
malformação arteriovenosa	2	1	1
Malformação de orelha externa	13	4	4
malformações límbicas	1	0	0
Mamilo supranumerário	14	10	10
mamilos baixo implantados	2	0	0
mancha café-com-leite	8	2	2
manchas de brushfield	4	1	1
manchas na pele hipopigmentadas	4	2	2
mandíbula alargado	1	0	0
mão pequena	8	0	0
mãos cerradas	3	0	0
mãos grandes	4	3	4
Marcas de Shagreen	1	1	1
Marcha bamboleante	3	0	0

Sinais <i>Minor</i> FOTS	Número de casos		
	FP	FLP	FL
marcha de base alargada	5	2	2
massa muscular diminuída	5	1	1
mecha de cabelo branco	2	2	2
medula presa	2	2	2
megabexiga	1	0	0
megalocórnea	7	2	2
Membrana laringeal	2	2	2
membrana pupilar persistente	1	1	1
Membros curtos	7	1	2
metacarpo central em forma de Y	1	1	1
Metacarpo pequeno	16	5	6
metacarpos afilados	1	0	0
metacarpos alongados	1	0	0
metacarpos em forma de Y	1	1	1
metacarpos irregulares	1	0	0
Metáfise com calcificações salpicadas	1	0	0
metáfise femoral alargados	1	0	0
metáfise umeral alargados	1	0	0
Metáfisealargada	12	1	1
metáfises alargada	1	0	0
metáfises em forma de halteres	1	0	0
Metatarso aduto	12	3	3
metatarso curto	8	4	4
metópica proeminente	5	2	2
microcistos renais corticais	2	0	0
microcólon	1	0	0
Microcórnea	20	8	9
Microdontia	22	8	10
Microdontia de dentes decíduos	1	1	1
microglossia	9	1	1
Micrognatia	183	48	50
Microretrognatia	9	3	2
Milia	4	3	2
mineralização corpo vertebral ausente	1	0	0
miopia congênita	1	0	0
Mordida aberta	1	0	0
Mordida aberta anterior	2	1	1
Mordida cruzada	2	1	1
morte neonatal	5	1	2
Moteamento	1	0	0
Movimento de balançar cabeça	1	1	1
movimentos involuntários	1	0	0
Múltiplas manchas café-com-leite	1	0	0
Múltiplos sulcos plantares	1	0	0

Sinais <i>Minor FOTS</i>	Número de casos		
	FP	FLP	FL
narina única	2	2	2
narinas alargadas	1	1	1
Narinas antevertidas	58	14	14
narinas estreitas	1	1	1
narinas estreitas antevertidas	1	1	1
Nariz alongado	4	1	1
nariz bífido	4	3	3
Nariz bulboso	13	2	2
nariz em forma de pêra	1	1	1
nariz estreito	3	1	1
nariz fino	1	0	0
nariz grande	9	4	4
Nariz pequeno	57	16	15
nariz proeminente	6	2	2
nevo	1	0	1
nevo melanocítico	3	1	2
nevos hiperpigmentados	1	1	1
nevus flammeus	1	1	1
nevus flammeus na fronte	1	0	0
nódulos na língua	5	1	0
O aumento da densidade mineral óssea	9	1	2
Obesidade	9	3	3
obesidade truncal	3	0	1
obstrução da junção ureteropélvica	5	2	2
obstrução do canal nasolacrimonial	1	1	2
occipital plano	4	2	2
Occipital proeminente	11	2	3
oftalmoplegia	3	1	1
Olhos encovados	12	7	6
Olhos grandes	4	1	1
Oligodontia	10	5	6
Oligodontia de dentes decíduos	1	0	0
ombros inclinados para baixo	4	3	4
Onicólise	0	0	1
opacidade da córnea	3	3	3
Opacificação da córnea	18	7	6
oposição de ombros	1	0	0
órbitas rasas	6	2	2
Orelha de abano	14	2	2
orelha dismórfica	2	2	2
orelha em forma de concha	13	6	5
orelha grande	1	0	0
orelha rodada	1	0	0
orelhas antevertidas	2	2	2

Sinais <i>Minor</i> FOTS	Número de casos		
	FP	FLP	FL
Orelhas baixas e rodadas posteriormente	96	29	30
Orelhas rodadas posteriormente	45	12	13
ossificação esternal anormal	1	1	1
ossificação irregular de ossos da mão	1	1	1
ossificação vertebral anormal	6	2	2
osso longo em forma de haltere	5	0	0
osso longo fino	7	0	0
Ossos da pelve estreitos	2	0	0
Ossos da pelve quadrados	1	1	1
ossos do carpo acessório	2	1	1
ossos do tarso coalescência	1	0	0
ossos do tarso grandes	1	0	0
Ossos longos curtos	11	1	2
ossos longoslargos	4	0	0
ossos tubulares encurtados (a mão)	1	0	0
ossos Wormianos	6	0	1
Osteófitos acetabulares	1	1	2
osteopenia	6	1	1
Osteopoiquiose	0	0	1
osteoporose	5	0	0
osteosclerose craniofacial	1	1	1
Outras alterações vertebrais estruturais	31	9	10
ovários policísticos	4	4	4
oxicefalia	2	0	0
palato alto e estreito	4	2	2
palato duro curta	2	1	1
Palato estreito	10	3	3
Palato ogival	79	18	19
palidez do disco óptico	1	1	1
Palma da mão grande	8	6	6
palma estreita	2	1	1
palma grande	1	0	0
Palma pequena	15	6	7
Palmopantar cutis laxa	2	1	1
pâncreas anelar	1	1	1
pâncreas hiperecogênicos	1	1	1
Parestesia	1	0	0
paroníquia	1	0	0
patela displásica	1	0	0
pé alargado	6	4	4
pé estreito	2	0	0
Pé pequeno	16	7	7
Pé torto equinovaro	67	20	22
Pectus excavatum do esterno inferior	1	0	0

Sinais <i>Minor</i> FOTS	Número de casos		
	FP	FLP	FL
pedículos vertebrais alargada	1	1	1
Peito carenado	22	4	5
Peito carenato superior	1	0	0
Peito escavado	62	17	18
Peito estreito	30	5	7
pele do pescoço redundante	3	0	0
pele endurecida	1	1	1
pele fina	8	4	4
pele frágil	2	0	1
Pele macia	2	0	0
pele macia/pastosa	1	0	0
Pele redundante no pescoço	9	2	2
Pele seca	8	4	4
pêlos axilares esparsos	2	2	2
Pelos corporais escassos	1	1	1
Pêlos grossos	6	4	3
pêlos pubianos esparsos	2	2	2
Pelve em machado tipo Halberd	1	0	0
pênis comprido	2	1	1
Pequenas epífises tibiais proximais	1	0	0
pequenos lábios alargada	1	1	1
Pequenos para a idade gestacional	10	3	3
Perfil facial achatado	21	4	4
pernas arqueadas	1	0	0
Persistência do canal arterial	59	25	25
perturbação ciclo sono-vigília	1	0	0
pés cavos	5	4	4
pés de grandes	2	1	1
Pés equinovaros	3	2	2
Pés equinovaros bilaterais	1	0	0
Pés planos	27	7	7
Pés tortos	39	10	10
pés tortos calcaneovalgo	2	0	0
Pescoço alado	28	11	12
Pescoço comprido	1	0	0
Pescoço curto	78	26	29
pescoço largo	6	2	2
Pili canalículos	1	1	1
Pili torti	2	1	2
pit labial	5	5	4
pit lábio inferior	3	3	3
Pit pré-auricular	17	6	6
pit retroauricular	1	1	1
pit Supraauricular	1	1	1

Sinais <i>Minor FOTS</i>	Número de casos		
	FP	FLP	FL
Pits palmares	1	1	1
pits plantares	1	1	1
pits ungueais	2	2	2
placas vertebrais irregulares	1	0	0
Plagiocefalia	13	4	4
Platibasia	1	0	0
Platispondilia	21	2	2
Platispondilia (infância)	1	0	0
platispondilia grave	1	0	0
platispondilia toracica	1	0	0
Pneumotórax	1	0	1
poiquilodermia	2	0	0
polegar aduzido	6	0	0
Polegar alargado	9	4	3
Polegar curto	13	8	9
Polegar de implantação proximal	17	7	7
polegar do caroneiro	3	0	0
polegares espatulado	2	1	1
polidactilia pós-axial rudimentar de mãos	1	0	0
poliesplenia	3	2	2
poliose	1	1	1
pólipos hamartomatosos do estômago	1	1	1
polipose intestinal	2	2	2
polipose nasal	1	0	0
ponta nasal baixa	8	5	5
ponta nasal bífida	5	2	2
ponta nasal hipoplásica	1	1	1
Ponta nasal larga	19	9	9
ponta nasal proeminente	1	1	1
Pontas dedos bulbosas	2	0	0
Ponte nasal baixa	81	21	22
Ponte nasal convexa	11	4	6
ponte nasal curta	1	0	0
Ponte nasal deprimida	21	8	8
ponte nasal estreita	1	0	0
ponte nasal hipoplásica	1	0	0
Ponte nasal larga	65	31	32
ponte nasal pequena	8	5	5
Ponte nasal proeminente	22	7	7
Pontilhado epifisário calcâneo	1	0	0
ponto lacrimal ausente	1	1	1
Poroqueratose	1	0	0
postura anormal	1	1	1
Prega cutânea piramidal estendendo-se da base para o topo das unhas	1	1	1

Sinais <i>Minor FOTS</i>	Número de casos		
	FP	FLP	FL
prega Infra-orbital	1	0	0
prega linear abaixo do lábio inferior	2	2	2
prega palmar bem marcada	5	3	3
Prega palmar transversal única	39	15	15
prega única de quinto dedo	1	1	1
pregas de flexão do dedo anormais	1	0	0
pregas de flexão dos dedos proximal ausentes	1	0	0
prejuízo nas interações sociais	1	1	1
Presença de pregas na face anterior do lóbulo da orelha	5	0	0
primeiras articulações metacarpofalangeanas facilmente subluxadas	1	0	0
primeiro metacarpo encurtado	1	0	0
primeiro metatarso encurtado	1	0	0
Proeminência da pré-maxila	2	2	2
Proeminência desproporcionada do côndilo femoral medial	1	1	1
proeminência malar	2	2	2
proeminência parietal	4	2	2
Proeminências ilíacas	1	1	1
Prognatia	22	11	11
Projeção de cabelo na bochecha	1	0	0
Prolapso da válvula mitral	8	0	0
prolapso da válvula tricúspide	1	0	0
Prolapso retal	0	0	1
prolapso uterino	1	0	0
proliferação do ducto biliar	7	3	3
Proptose	44	8	8
protrusão acetabular	2	0	0
pseudoartrose congênita da clavícula	3	1	1
Pseudoepífises dos metacarpos	1	1	1
pterígio	3	2	2
pterígio antecubital	2	1	1
pterígio axilar	2	1	1
pterígio do pescoço	1	0	0
pterígio poplíteo	4	2	1
Ptose	71	27	28
pulmonar valvar bicúspide	2	0	0
quadris rodados externamente	1	1	1
Quantidade anormal do cabelo	15	3	8
quarto metatarso encurtado	1	0	0
quarto ventrículo dilatado	1	0	0
queilite	1	0	0
queixo alargado	1	1	1
queixo pequeno	2	0	0
Queixo pontudo	8	3	3
queratoderma palmoplantar	4	3	5

Sinais <i>Minor</i> FOTS	Número de casos		
	FP	FLP	FL
queratodermia palmoplantar em forma de favo de abelha	1	0	0
quinto metacarpo encurtado	1	0	0
quinto metatarso encurtado	1	0	0
quinto metatarso não ossificado	1	0	0
radio alongado	1	1	1
rafe escrotal proeminente	1	0	0
rafe palatina mediana proeminente	1	1	1
ramo mandibular curto	2	1	1
Rarefação lateral das sombrancelhas	6	3	4
Rashcutânea	2	1	1
Rebordo alveolar secundário alargado	1	1	1
rebordos alveolares anteriores espessados	2	0	0
rebordos alveolares largos	4	3	2
redemoinho anormal do cabelo	1	0	0
Redução do número de dentes	32	10	11
reflexos profundos hiperativos	2	1	1
reflexos reduzidos	4	0	0
Refluxo vesico-ureteral	19	12	12
regurgitação aórtica	1	0	0
Retardo de crescimento pós-natal	23	13	13
retardo grave do crescimento pós-natal	1	1	1
Retinopatia	6	3	3
retinopatia pigmentar	4	1	1
retorno venoso pulmonar anômalo	1	0	0
retorno venoso pulmonar anômalo total	2	0	0
Retrognatia	18	4	4
Rigidez articular	0	0	1
Rim ectópico	9	6	6
rim em ferradura	7	4	4
Rim fundido ectópico	1	0	0
rim pélvico	1	0	0
rins aumentados	4	2	2
Rins ectópicos	21	11	12
rins hiperecogênicos	1	1	1
Rosto quadrado	1	1	1
rugas faciais	1	1	1
sacro displásico	1	0	0
sacro horizontalizado	2	0	0
sacro não ossificado	1	0	0
segmentos distais da escápula hipoplásicos	1	0	0
segundo metacarpo alongado	1	0	0
Seios frontais ausentes	3	0	0
seios frontais proeminentes	1	0	0
seios paranasais ausentes	1	0	0

Sinais <i>Minor FOTS</i>	Número de casos		
	FP	FLP	FL
Seis vértebras lombares	1	1	1
sela turca em ponte	1	1	1
sela turca grande	1	1	1
sela turca pequena	1	0	0
septo nasal curto	1	1	1
septo vaginal transverso	3	2	2
Sialorréia	1	1	1
Sinal de Lester	1	1	1
sinal do dente molar na ressonância magnética	4	1	1
Sindactilia	31	18	17
sindactilia 2-3 dedo	1	1	1
sindactilia 2-3 dedos dos pés	10	6	6
sindactilia cutânea de 2º e 3º dedos	1	0	0
Síndrome de braquidactilia	79	26	25
sinéquias câmara anterior	1	2	2
Sinfalangismo afetando as falanges da mão	3	0	0
sínfise púbica ampla	2	1	1
Sinofre	18	10	10
Sinostose de articulações	2	1	0
sinostose do carpo	6	0	0
Sinostose dos ossos do carpo	7	1	2
Sinostose radioulnar	15	8	8
sinostose rádio-umeral	5	0	1
Sinostosetarsal	16	3	2
Sinus pilonidal	1	0	0
sistema coletor duplicado	3	2	2
situs inversus abdominal	4	1	1
Situs inversus totalis	4	0	1
Sobrancelha arqueada	24	10	10
Sobrancelha ausente	8	3	2
sobrancelha grisalha	1	1	1
sobrancelha grossas	2	1	1
sobrancelha horizontalizada	1	1	1
sobrancelha lateralmente arqueada	1	0	0
Sobrancelha rarefeita	12	5	6
sobrancelhas longas	1	1	1
Sobreposição de dedos dos pés	7	5	5
Subcrescimento de membros inferiores	1	0	0
subluxação C1-C2	1	0	0
subluxação C2-C3	1	0	0
subluxação da cabeça do rádio	3	1	1
subluxação do cristalino	1	0	0
subluxação inferior do cristalino	1	0	0
subluxação quadril	3	0	0

Sinais <i>Minor</i> FOTS	Número de casos		
	FP	FLP	FL
Sucção débil	5	0	0
Sucos palmares transversais únicos bilaterais	1	1	1
sulco de pele pré-auricular	1	0	0
sulco nasal na linha média	1	1	1
sulcos palmares múltiplos	2	0	0
sulcos plantares profundos	3	2	2
supercrescimento	2	0	0
Supercrescimento de genitália externa	1	0	0
Supercrescimento gengival	8	2	2
supercrescimento rebordo alveolar	4	1	0
Supercrescimento de membro superior	1	0	0
sutura coronal amplamente patente	1	0	0
sutura sagital amplamente patente	1	0	0
Taurodontia	2	2	2
tecido do timo ectópico	1	1	1
tecido pancreático ectópico	1	1	1
tecido subcutâneo amarelo coberto por pele fina, pele escamosa	1	1	1
telangiectasia	2	1	1
telangiectasia da conjuntiva	1	1	1
Telangiectasia da pele	3	2	2
Telecanto	40	17	17
terceiro metacarpo encurtado	1	0	0
terceiro metatarso curto	1	0	0
terceiro ventrículo dilatado	1	1	1
teto acetabular plano	6	1	1
tíbia curta	4	1	1
tórax alargado	6	0	0
Tórax curto	13	2	3
Tórax em escudo	2	1	1
Tórax em forma de barril	5	1	1
tórax em forma de sino	3	0	0
tórax grande	1	0	0
Torção testicular	1	0	0
torção tibial	1	0	0
Torcicolo	1	1	1
torcicolo congênito	2	0	0
tortuosidade arterial	1	0	0
tortuosidade arterial generalizada	2	0	0
tortuosidade vascular da retina	1	0	0
Torus palatino	1	1	1
trabeculação óssea grosseira	4	2	2
tragus subdesenvolvida	1	1	1
translucência dérmica	2	0	0
translucência nugal aumentada	2	0	0

Sinais <i>Minor</i> FOTS	Número de casos		
	FP	FLP	FL
traqueobroncomalácia	1	0	0
traqueomalácia	8	3	3
Tremor	2	2	1
tricodisplasia	1	1	1
trigonocefalia	11	1	1
triquíase	1	1	1
Turricéfalia	3	0	0
úlceras de pele	4	2	2
ulceração da córnea	2	1	1
umbigo proeminente	1	1	1
úmero arqueado	1	1	1
úmero curto	8	1	1
úmero em forma de haltere	1	1	1
unha ausente (mão)	1	1	1
unha ausente (pé)	1	1	1
unha curta	3	1	1
unha distrófica	1	0	0
unha grossa	2	2	2
unha hipoplásicas	3	1	1
Unha pequena	13	8	9
unhas amarelas	1	0	0
Unhas côncava	1	1	1
unhas das mãos hiperconvexas	1	1	1
unhas fendida	1	1	1
unhas frágeis	2	2	2
Unhas hiperconvexas	5	1	1
unhas hipoplásticas	8	3	3
unhas sulcadas	3	2	2
úraco patente	1	1	1
ureter bífido	1	1	1
ureteroceles	2	2	2
Útero bicornio	7	5	5
útero bífido	2	1	1
úvula alargada	1	1	1
Uvula bífida	38	8	8
vagina septada	2	0	0
valva aórtica bicúspide	8	2	3
valva pulmonar displásica	1	1	1
válvula aórtica displásica	1	1	1
variantes dermatoglíficos	1	0	0
Vários dentes impactados	1	0	0
Varizes	2	1	1
vasos sanguíneos superficiais proeminentes	1	0	0
veias do couro cabeludo proeminentes	1	0	0

Sinais <i>Minor</i> FOTS	Número de casos		
	FP	FLP	FL
verruga	1	1	1
vértebras ausente	1	0	0
vértebras cervicais mal ossificadas	1	0	0
vértebras com cleft coronal	8	0	0
vértebras em borboleta	1	1	1
vértebras supranumerário	2	2	2
vértebras torácicas bífidas	1	1	1
vesícula biliar bilobulada	1	1	1
visceromegalia	1	1	1
vítreo primário hiperplásico persistente	2	0	0
Voz rouca	3	1	2
Widow's peak	6	6	6
xerostomia	2	2	2

Tabela 2- Distribuição, em ordem alfabética, dos sinais *major* em indivíduos com FOTS identificadas na HPO/OMIM, de acordo com a topografia da fenda.

Sinais <i>Major</i> FOTS	Número de casos		
	FP	FLP	FL
Ablefaron	1	1	1
acinesia	1	0	0
Acromelia	1	1	1
adactilia	4	0	0
Afalangia das mãos	1	0	0
agenesia da paratireóide	1	0	0
agenesia da tireóide	1	0	0
agenesia de glândula adrenal	1	1	1
Agenesia de glândula pineal	1	1	1
Agenesia de mão	1	0	0
Agenesia de rádio	6	4	5
Agenesia do diafragma	1	0	0
Agenesia do hemidiafragma esquerdo	1	1	1
Agenesia do vérmis cerebelar	3	1	1
agenesia muscular abdominal parcial	1	1	1
agenesia renal	20	14	14
Aglossia	3	0	0
alopecia total	1	1	0
alteração comportamental	6	3	3
Alteração da migração neuronal	8	4	4
Alteração de ouvido	7	4	4
Alteração do giro cortical	5	3	2
Alteração do septo cardíaco	24	12	13
Amelia	2	2	3
amimia facial	6	1	2
amioplasia	2	1	1
amiotrofia generalizada	1	0	0
Anencefalia	8	5	5
aniridia	2	1	1
anodontia	4	4	4
anoftalmia	15	10	11
Anomalia de Sprengel	21	9	9
anomalia seio urogenital	1	0	0
anotia	2	1	1
anquilose do cotovelo	2	0	0
Ansiedade	2	1	1
Aplasia da epiglote	1	0	0
Aplasia da vagina	1	1	1
Aplasia de metacarpos	1	0	0

Sinais <i>Major</i> FOTS	Número de casos		
	FP	FLP	FL
aplasia do côndilo mandibular	2	0	0
Aplasia do nariz	1	0	0
Aplasia do ovário	1	0	0
Aplasia do trato óptico	1	0	0
Aplasia dos ossos púbicos	1	0	0
aplasia dos vasos pulmonares periféricos	1	1	1
aplasia fibular	7	1	2
aplasia óssos do carpo	2	0	0
aplasia quadríceps	1	1	1
aplasia radial bilateral	1	0	0
apraxia oculomotora	2	0	0
aqueduto estenose	3	2	2
arco aórtico interrompido	2	0	0
Arnold-Chiari tipo I malformação	3	0	0
arreflexia	6	1	1
Arriancefalia	3	2	2
artéria pulmonar ausente	1	1	1
artrogripose distal	2	0	0
Artrogripose múltipla congênita	18	2	2
asplenia	3	2	2
ataxia	4	2	2
ataxia de marcha	1	1	1
ataxia truncal	1	0	0
Atraso de desenvolvimento da linguagem e fala	17	7	7
Atraso de mielinização do SNC	7	3	3
atraso global do desenvolvimento grave	2	0	0
atraso motor	20	7	8
atraso na linguagem expressiva grave	1	0	0
atraso no desenvolvimento global	87	31	32
atraso no desenvolvimento global leve	1	1	1
atresia / estenose de coanas bilateral	1	1	1
atresia anal	26	16	18
atresia biliar	1	0	0
atresia coana posterior	1	1	1
atresia da via biliar Extra-hepática	1	1	1
atresia de coanas	42	17	16
atresia de esôfago	7	4	3
atresia duodenal	3	2	2
atresia vaginal	6	3	3
Átrio único	0	0	1
atrofia cerebral	1	0	0
atrofia cerebral cortical	25	12	12
atrofia olivopontocerebelar	1	0	0
atrofia óptica	27	15	15

Sinais <i>Major</i> FOTS	Número de casos		
	FP	FLP	FL
Ausência da válvula pulmonar	1	1	1
Ausencia de dentição permanente	1	0	0
ausencia de polegar	7	4	3
Autismo	12	5	5
Auto-amputação de dígitos	1	0	0
Auto-mutilação	4	3	4
baixa estatura grave	7	0	0
Blefarofimose	58	23	23
Buftalmo	3	2	2
camptodactilia	34	10	11
camptodactilia bilateral	1	0	0
Camptodactilia de dedo da mão	41	13	14
Camptodactilia de pé	8	2	2
Camptodactilia dos 2ª a 5ª dedos	1	1	1
cardiomiopatia	2	1	1
Cardiomiopatia hipertrófica	9	3	4
cardiomiopatia não compactada	1	1	1
cartilagem do septo nasal ausente	1	1	1
Catarata	52	23	24
catarata congênita	4	1	1
catarata nuclear congênita	1	1	1
Cegueira	5	2	3
Ciclopia	2	1	1
cílios internos ausentes	1	1	1
Cleft rebordo alveolar inferior	1	0	0
clitoromegalia	9	2	2
Coarctação da aorta	13	8	8
coarctação da aorta preductal	1	1	1
comportamento agressivo	7	2	3
comportamento alimentar anormal	1	1	1
comportamento autista	3	0	1
comportamento auto-prejudicial	6	5	4
comportamento estereotipado	5	3	3
comportamento obsessivo-compulsivo	4	1	1
comprometimento cognitivo	125	50	51
comprometimento neurológico da fala	24	11	10
contratura congênita	5	3	3
Contratura da articulação distal do 5º dedo	1	0	0
Contratura da articulação proximal do quarto dedo	1	0	0
Contratura da articulação proximal do quinto dedo	1	0	0
contratura em flexão	14	3	4
contratura em flexão do cotovelo	12	3	3
contratura em flexão do punho	3	1	1
contratura em flexão joelho	5	1	2

Sinais <i>Major</i> FOTS	Número de casos		
	FP	FLP	FL
contratura em flexão ombro	1	0	0
Coréia	2	2	2
coreoatetose	1	0	0
Coroideremia	1	1	1
crânio em trevo	3	0	0
Craniosinostose	28	8	8
craniossinostose coronal	8	2	2
craniossinostose lambdoidal	6	1	1
craniossinostose sagital	2	0	0
criptoftalmo	1	1	1
defeito conotruncal	1	0	0
defeito do canal atrioventricular	2	0	0
defeito do canal atrioventricular completo	5	1	2
Defeito do septo atrial	63	26	26
Defeito do septo ventricular	86	37	38
defeitos osteolíticas das falanges da mão	1	0	0
Deficiência auditiva	70	23	24
deficiência auditiva mista	10	3	3
deficiência intelectual	118	49	52
deficiência intelectual grave	11	6	7
deficiência intelectual leve	14	7	7
deficiência intelectual moderada	3	1	1
deficiência intelectual profunda	7	5	5
deficiência intelectual progressiva	7	2	3
Deficiência visual	24	9	10
Deficit de hiperatividade e atenção	17	7	7
degeneração coriorretiniana	1	1	1
Demência	1	1	1
derrame pericárdico	1	1	1
Descolamento da retina	0	5	0
Descolamento de retina	14	0	0
dificuldade de aprendizagem específica	5	2	2
Dificuldade de concentração	1	0	0
dificuldades de articulação da fala	2	0	0
diplegia facial	1	0	1
disgenesia de glândula adrenal	1	0	0
disgenesia gonadal	2	1	1
disgenesia gonadal (sexo masculino)	1	1	1
dismielinização cerebral	1	0	0
displasia cerebelar	2	2	2
displasia cortical	1	1	1
Dissecção aórtica	1	0	0
Dissecção da aorta ascendente	2	0	0
distonia generalizada	1	1	1

Sinais <i>Major</i> FOTS	Número de casos		
	FP	FLP	FL
distrofia muscular congênita	1	1	1
Dupla saída de ventrículo direito	5	2	2
duplicação de membros	1	1	1
duplicação completa da falange do polegar	2	1	1
Duplicação da falange de hallux	2	1	1
Duplicação da falange do polegar	1	1	1
duplicação parcial da falange distal do 2º dedo	1	0	0
duplicação parcial da falange distal do 3º dedo	1	0	0
duplicação parcial da falange distal do hálux	1	0	0
Duplicação parcial da falange do polegar	2	2	2
duplicação parcial das falanges do hálux	1	0	0
Ectasia dural	2	0	0
Ectrodactilia	2	2	2
ectrodactilia da mão	23	11	11
ectrodactilia pé	10	4	4
encefalocele	21	11	11
encefalocele anterior	1	1	1
encefalocele etmoidal	1	1	1
encefalocele frontal	1	1	1
encefalocele occipital	7	6	6
encefalocele orbital	1	0	0
encurtamento de membros meso/rizomérico	2	1	1
encurtamento do membro grave	1	0	0
encurtamento mesomelico da perna	1	0	0
encurtamento mesomelico do braço	1	0	0
Epispádia	0	0	1
espasticidade	9	3	3
esquizecefalia	1	1	1
Esquizofrenia	1	0	0
estenose da artéria pulmonar	3	3	3
estenose da valva aórtica	6	2	3
estenose de coanas	11	2	2
estenose duodenal	4	3	3
Estenose mitral	1	1	1
Estenose pilórica	12	6	7
estenose subaórtica	1	0	0
eventração diafragmática	2	0	0
expressão facial fixa	1	0	0
exstrofia da bexiga	1	1	1
falange distal bífida do polegar	4	1	1
falanges distais ausentes	1	0	0
Fenda cervicomedular	1	0	0
fenda da mandíbula	1	0	0
fenda de asa nasal	3	2	3

Sinais <i>Major</i> FOTS	Número de casos		
	FP	FLP	FL
Fenda do queixo	1	0	0
fenda facial	14	10	9
Fenda na base do crânio	1	0	0
fíbula rudimentar	1	0	0
fístula anoperineal	1	0	0
fístula intestinal	1	1	1
fístula perineal	1	0	0
fístula Rectoperineal	1	1	1
fístula reto-vaginal	5	2	2
fístula traqueoesofágica	9	6	5
fístula urogenital	22	9	10
fístula vesicovaginal	1	0	0
focomelia	5	3	5
focomelia membro superior	2	1	1
fossa glenóide ausente	1	0	0
fraqueza muscular generalizada	1	0	0
Fusão de pequenos lábios	1	0	0
Fusão de quarto e quinto metacarpos	1	1	1
Fusão dos ossículos do ouvido médio	1	1	1
gastrosquise	4	3	3
genitália ambígua	13	8	7
genitália ambígua (sexo feminino)	3	1	1
genitália ambígua (sexo masculino)	4	1	1
genitália externa ausente	1	1	1
glaucoma congênito	1	0	0
hemangioma cavernoso	2	1	1
Hemihipertrofia	1	0	0
Hemihipertrofia do membro inferior	1	1	1
Hemiplegia / hemiparesia	4	2	2
hérnia diafragmática congenita	28	13	13
Hérnia inguinal	43	12	12
hérnia vaginal	1	0	0
heterotopia neuronal substância branca	1	1	1
Heterotopia periventricular de substância branca	1	0	0
heterotopias matéria cinzenta	1	1	0
hidrocefalia grave	1	0	0
hidropisia fetal	8	0	0
hiperatividade	6	2	3
hipertonia	19	4	5
hipertrofia hemifacial	1	0	0
Hipoetrofia de clitóris	0	0	1
hipomímia facial	1	1	1
Hipoplasia proximal de fíbula	1	0	0
hipoplasia cerebelar	13	5	5

Sinais <i>Major</i> FOTS	Número de casos		
	FP	FLP	FL
Hipoplasia da cóclea	1	0	0
hipoplasia da tíbia proximal	1	0	0
Hipoplasia da ulna	6	4	4
hipoplasia de fíbula	7	3	3
hipoplasia do coração esquerdo	7	3	3
hipoplasia do vérmis cerebelar	9	5	5
hipoplasia medular de série eritrocitária	1	0	0
Hipoplasia proximal do rádio	1	0	0
hipoplasia ulnar distal	1	0	0
Hipoplasia/aplasia do pulmões	27	13	16
Hipoplasia/aplasia da epífise femoral de capital	1	0	0
Hipoplasia/aplasia das extremidades	1	1	1
Hipoplasia/aplasia das falanges dos dedos do pé	1	0	0
Hipoplasia/aplasia das falanges médias da mão	1	0	0
Hipoplasia/aplasia de tíbia	0	1	1
Hipoplasia/aplasia do femur	2	0	0
Hipoplasia/aplasia do osso púbico	1	0	0
Hipoplasia/aplasia do sacro	2	2	2
Hipoplasia/aplasia do timo	4	2	2
Hipoplasia/aplasia do úmero	1	0	0
Hipoplasia/aplasia do verme cerebelar	1	1	1
Hipoplasia/aplasia dos ossos do tarso	1	0	0
Hipoplasia/aplasia dos ossos metatarsos	1	0	0
Hipoplasia/aplasia envolvendo os ossos do carpo	1	0	0
Hipoplasia/aplasia envolvendo os ossos metacarpo	2	0	0
Hipoplasia/aplasia unha	2	0	0
Hipoplasia/aplasiaafetando o olho	35	14	13
Hipoplasia/aplasiada língua	8	1	1
Hipoplasia/aplasiada ulna	3	1	1
Hipoplasia/aplasiadas falanges da mão	2	1	1
Hipoplasia/aplasiado cerebelo	22	8	9
Hipoplasia/aplasiado polegar	16	6	5
Hipoplasia/aplasiado rádio	15	8	9
hipospádia peno-escrotal	1	1	1
hipotonia Central	1	0	0
hipotonia generalizada	8	4	4
hipotonia muscular	90	20	22
hipotonia muscular do tronco	1	1	0
hipotonia muscular grave	3	2	2
hipotonia muscular infantil	2	0	0
hipotonia neonatal	6	3	3
hipotonia neonatal generalizada	1	0	0
holoprosencefalia	12	9	9
holoprosencefalia lobar	1	1	1

Sinais <i>Major</i> FOTS	Número de casos		
	FP	FLP	FL
holoprosencefalia semilobar	2	2	2
ictiose	9	3	3
Incoordenação	4	3	2
instabilidade da coluna cervical	1	0	0
Intussuscepção	1	0	0
lacunas coriorretinianas	1	1	1
leucoencefalopatia	2	1	1
lissencefalia	3	1	1
lissencefalia tipo II	2	2	2
luxação articular múltipla	2	0	0
luxação congênita do quadril	15	3	3
Luxação da cabeça do rádio proximal	1	1	1
luxação do cotovelo	18	3	3
luxação do cristalino	7	1	1
luxação do ombro	1	0	0
luxação do quadril	28	9	9
luxações de cotovelo bilaterais	1	0	0
má coordenação	2	1	1
Má rotação do cólon	2	2	2
Má rotação do intestino delgado	1	1	1
má rotação intestinal	25	12	12
má rotação intestino médio	1	1	1
macrogiria	1	0	0
maculopatia em "olho de boi"	1	1	1
Malformação de Arnold-Chiari	8	4	4
malformação de Dandy-Walker	27	12	12
mau controle pobre cabeça	2	0	0
megacólon aganglionar	14	6	7
megalencefalia	2	0	0
meningocele	5	2	2
meningocele lombossacrais	1	0	0
meningocele occipital	1	0	0
meningocele sacral	1	1	1
meningoencefalocele	1	1	1
Mesomelia	3	1	1
Microcefalia	127	49	50
microcefalia pós-natal	3	0	1
microcefalia progressiva	1	0	0
Microfalus	1	1	1
microftalmia	54	31	30
microftalmia bilateral	4	3	3
micromelia	37	9	10
micropênis	44	19	19
microtia	32	14	14

Sinais <i>Major</i> FOTS	Número de casos		
	FP	FLP	FL
Microtia grau I	2	1	1
Microtia grau II	1	1	1
mielinização periférica atrasada	1	1	1
mielomeningocele	8	5	4
mielopatia cervical	1	0	0
miopatia	6	2	2
Monodactilia (mãos)	1	1	1
Múltiplas atresias do intestino delgado	1	0	0
Múltiplas contraturas articulares	2	1	1
narinas ausentes	4	1	1
Nefroblastoma (tumor de Wilms)	3	1	1
nistagmo	37	18	18
obstrução das vias aéreas superiores	2	0	0
Oftalmoparesia	2	0	0
oligodactilia	1	1	1
Oligodactilia (mãos)	9	5	5
Oligodactilia (pés)	6	4	4
Onfalocele	27	13	13
opacidade de córnea central posterior	1	1	1
paquigiria	10	6	6
paralisia diafragmática	1	0	0
paralisia do nervo craniano	2	1	1
paralisia do VI nervo cranianos	1	1	1
Paralisia facial	9	3	4
Paranóia	1	0	0
paraparesia	1	1	1
Paraplegia	1	0	0
perda visual	2	0	0
polegar trifalângico	16	7	7
polidactilia	8	4	3
polidactilia mesoaxial pé	1	1	1
Polidactilia mão	15	10	10
polidactilia mesoaxial mão	3	2	2
polidactilia mesoaxial pé	1	1	1
polidactilia pé	6	5	4
polidactilia pós-axial	9	4	4
polidactilia pós-axial bilateral	1	0	0
Polidactilia pós-axial da mão	42	15	15
Polidactilia pós-axial pé	14	5	6
polidactilia pré-axial	3	2	2
polidactilia pré-axial da mão	23	10	9
polidactilia pré-axial pé	10	6	6
polifagia	1	1	1
polimicrogria	11	7	7

Sinais <i>Major</i> FOTS	Número de casos		
	FP	FLP	FL
polineuropatia	1	0	0
Polissindactilia de hallux	1	0	0
Polissindactilia pós-axial do pé	1	0	0
ponte nasal ausente	1	0	0
porencefalia	4	1	0
pregas interfalangeanas distais ausentes	1	1	1
primeiro metatarso ausente	1	0	0
pterígio intercrural	2	1	1
pterígio múltiplo	3	1	1
quilotórax	1	1	1
Rarefação da pigmentação da retina	1	0	0
regressão do desenvolvimento	4	1	1
reversão sexual	1	0	0
Rizomelia	13	1	1
sequência acinesia fetal	5	1	1
sequência de Pierre-Robin	17	1	1
sindactilia cutânea	1	0	0
sindactilia cutânea dedo	9	4	5
sindactilia cutânea dos dedos do pé	2	2	2
sindactilia cutânea entre 3º e 4º dedos da mão	1	0	0
sindactilia cutânea entre 3º e 4º dedos do pé	1	1	1
sindactilia cutânea entre 4º e 5º dedos da mão	1	1	1
sindactilia cutânea entre 4º e 5º dedos do pé	1	0	0
sindactilia dedos das mãos	48	24	23
sindactilia dedos dos pés	49	23	22
Sinfalangismo proximal (mãos)	1	0	0
singnatia fibrosa	1	1	1
Sinostose bicoronal	1	0	0
Sinotia	1	0	0
Sirenomelia	3	0	0
Tetraamelia	1	1	2
Tetralogia de Fallot	28	14	14
tetraparesia	1	1	1
tíbia ausente	1	1	1
Traços de comportamento obsessivo-compulsivo	0	0	1
Transposição das grandes vasos	8	5	5
transtorno afetivo bipolar	1	0	0
transtorno desafiador opositivo	1	1	1

Sinais <i>Major</i> FOTS	Número de casos		
	FP	FLP	FL
tríceps aplasia	1	1	1
trismo	6	2	1
truncus arterial	7	2	2
ulna ausente	1	0	2
ventrículo único	1	1	1
ventriculomegalia	39	18	18
vesícula biliar ausente	2	1	1