



**BAHIANA**  
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA**

**JAMILE DE OLIVEIRA SÁ**

**PREVALÊNCIA DE ANOMALIAS DENTÁRIAS EM INDIVÍDUOS COM FISSURA  
LABIAL E/OU PALATINA NÃO SINDRÔMICA**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**SALVADOR**

**2014**

**JAMILE DE OLIVEIRA SÁ**

**PREVALÊNCIA DE ANOMALIAS DENTÁRIAS EM INDIVÍDUOS COM FISSURA  
LABIAL E/OU PALATINA NÃO SINDRÔMICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Odontologia da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Odontologia, área de concentração em Estomatologia.

**Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Sílvia Regina de Almeida Reis**

**SALVADOR**

**2014**

## FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome: SÁ, Jamile de Oliveira

Título: Prevalência de anomalias dentárias em indivíduos com fissura labial e/ou palatina não sindrômica.

Dissertação apresentada à Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública para obtenção do título de Mestre em Odontologia, área de concentração em Estomatologia.

Aprovado em: 03 de Junho de 2014.

### Banca Examinadora

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup>: Alena Peixoto Medrado

Titulação: Doutora em Patologia Humana

Instituição: Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

Prof. Dr.: Ricardo Della Coletta

Titulação: Doutor em Patologia Buco-dental

Instituição: Faculdade de Odontologia de Piracicaba, da Universidade Estadual de Campinas

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup>: Maria Isabel Pereira Vianna

Titulação: Doutora em Saúde Pública

Instituição: Faculdade de Odontologia da Universidade Federal da Bahia

## **INSTITUIÇÕES ENVOLVIDAS**

ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA - EBMSP

FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA, DA UNIVERSIDADE  
ESTADUAL DE CAMPINAS - UNICAMP

HOSPITAL SANTO ANTÔNIO - OBRAS SOCIAIS IRMÃ DULCE

FUNDAÇÃO DE AMPARO À PESQUISA DO ESTADO DA BAHIA – FAPESB

**Aos meus queridos familiares, símbolo do verdadeiro significado da palavra união.**

**Especialmente à minha mãe, inspiração para a minha vida.**

## AGRADECIMENTOS

Ao Senhor Deus,

Aos meus amados avós e pais, por me presentarem com a vida, pelo zelo com que me educaram e principalmente pelo amor incondicional.

Aos meus queridos irmãos por todo incentivo e respeito às minhas decisões. Sem vocês eu não teria dado os primeiros passos.

A Rogério Santos, pelo carinho e companheirismo.

A Prof.<sup>a</sup>. Dra. Sílvia Regina de Almeida Reis, um exemplo admirável de dedicação ao ensino e à pesquisa. Serei sempre grata pela confiança, ensinamentos e carinho maternal com que me conduziu durante esses anos. Muito lhe agradeço pelas inúmeras oportunidades de crescimento profissional e pessoal.

Ao Prof. Dr. Ricardo Della Coletta pela disponibilidade e colaboração durante a pesquisa.

A Prof.<sup>a</sup>. Dra. Alena Peixoto Medrado, minha admiração pelo carinho com que trata e conduz os seus alunos. Agradeço pela colaboração e convivência.

Ao meu caro amigo Marlos Ribeiro, pelo incentivo para adentrar na vida acadêmica e pela amizade em todos esses anos.

Aos meus queridos colegas do curso de Mestrado Profissionalizante em Odontologia, Antônio Lucindo, Bárbara Cotrim, Bruno Peixoto, Luciana Oliveira, Paula Brandão e Samário Maranhão, que se tornaram grandes amigos, agradeço pela feliz convivência e companheirismo.

Ao GEPO, Grupo de Estudo em Patologia Oral pela parceria e colaboração.

Ao Centrinho das Obras Sociais Irmã Dulce, representado por Maria Luiza Marques, pela imprescindível parceria e cordialidade durante a realização deste projeto.

Aos funcionários do Centrinho, especialmente à Roseli, Ilzanete, Nilvânia e Leidiane pela prontidão e ajuda prestadas durante a execução deste trabalho.

Ao NUCON, Núcleo de Comunicação e Marketing da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública pela elaboração das figuras.

A FAPESB, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia, pela concessão da bolsa de Mestrado.

Registro o meu agradecimento sincero aos que de alguma forma contribuíram e torceram pela realização deste grande sonho.

“Agradeço todas as dificuldades que enfrentei; não fosse por elas, eu não teria saído do lugar”.

Chico Xavier.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Arcos branquiais na 5ª semana de gestação.....	18
Figura 2 - Vista frontal da porção cefálica de um embrião .....	19
Figura 3 - Formação da mandíbula e dos placóides nasais.....	20
Figura 4 - Saliências nasais e maxilares .....	21
Figura 5 - Fusão das saliências nasais e maxilares.....	22
Figura 6 - Língua interposta entre os processos palatinos secundários.....	23
Figura 7 - Fusão dos processos do palato secundário.....	24
Figura 8 - Separação entre as fossetas nasais e o estomódeo .....	25
Figura 9 - Vista frontal de um embrião e da face humana .....	26
Figura 10 - Fase de campânula da odontogênese .....	27
Figura 11 - Fissuras pré-forame incisivo .....	31
Figura 12 - Fissuras trans-forame incisivo .....	32
Figura 13 - Fissuras pós-forame incisivo .....	33



## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Tipos de fissura, de acordo com a classificação de Spina <i>et al.</i> (1972) .....	28
Quadro 2 - Classificação das anomalias dentárias segundo Neville <i>et al.</i> (2009) .....	34
Quadro 3 - Classificação as anomalias dentárias segundo Álvares &Tavano (2009) ....	35

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição dos indivíduos com FL/PNS de acordo com a extensão da fissura e o gênero.....	71
Tabela 2 - Frequência de indivíduos com FL/PNS portadores de anomalias dentárias fora da área fissurada, de acordo com a extensão da fissura .....	72
Tabela 3 - Frequências de anomalias dentárias isoladas e múltiplas localizadas fora da área fissurada, de acordo com a extensão da fissura .....	73
Tabela 4 - Distribuição das anomalias dentárias fora da área fissurada, de acordo com a extensão da fissura.....	74
Tabela 5 - Frequência de agenesia por tipo de dente fora da área fissurada em indivíduos com FL/PNS e a frequência estimada na população não fissurada .....	75
Tabela 6 - Frequência de anomalias dentárias fora da área fissurada em indivíduos com FL/PNS e a frequência estimada na população não fissurada.....	76
Tabela 7 - Frequência de indivíduos com FL/PNS portadores de anomalias dentárias dentro da área fissurada, de acordo com a extensão da fissura .....	77
Tabela 8 - Distribuição das anomalias dentárias dentro da área fissurada, de acordo com a extensão da fissura .....	78

## LISTA ABREVIATURAS E SIGLAS

CONEP: Comissão Nacional de Ética em Pesquisa  
CEP: Comitê de Ética em Pesquisa  
DNA: Deoxyribonucleic Acid (Ácido desoxirribonucleico)  
EBMSP: Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública  
F: Feminino  
FL: Fissura labial  
FLP: Fissura labial e palatina  
FL/P: Fissura labial e/ou palatina  
FL/PNS: Fissura labial e/ou palatina não sindrômica  
FP: Fissura Palatina  
IC: Intervalo de Confiança  
IFR6: *Interferon regulatory factor 6* (gene fator regulador de interferon 6)  
M: Masculino  
N: Número  
OSID: Obras sociais Irmã Dulce  
OR: *Odds ration* (razão de chances)  
MSX: *Muscle Segment Homeobox* (gene da homeobox do segmento muscular)  
SNP: Single nucleotide polymorphisms (polimorfismo de único nucleotídeo)

## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO GERAL.....</b>	<b>12</b>
MANUSCRITO I .....	13
<b>RESUMO.....</b>	<b>14</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>15</b>
<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>16</b>
<b>2. REVISÃO DISCUTIDA DA LITERATURA .....</b>	<b>17</b>
<b>2.1. Aspectos embriológicos .....</b>	<b>17</b>
2.1.1. Desenvolvimento da face e do palato primário .....	17
2.1.2. Desenvolvimento do palato secundário .....	22
<b>2.2. Desenvolvimento dentário.....</b>	<b>26</b>
<b>2.3. Classificação das fissuras de lábio e/ou palato.....</b>	<b>28</b>
<b>2.4. Classificação das anomalias dentárias.....</b>	<b>34</b>
2.4.1 Anomalias dentárias de número .....	36
2.4.2. Anomalias dentárias de tamanho .....	40
2.4.3. Anomalias dentárias de forma .....	41
2.4.4. Anomalias dentárias heterotópicas .....	43
<b>2.5. Etiologia das fissuras labiais e/ou palatinas .....</b>	<b>44</b>
<b>2.6. Dados epidemiológicos .....</b>	<b>44</b>
<b>2.7. Anomalias dentárias nas FL/PNS .....</b>	<b>46</b>
<b>3. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>50</b>
<b>REFERÊNCIAS (R) .....</b>	<b>51</b>
MANUSCRITO II .....	59
<b>RESUMO.....</b>	<b>60</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>61</b>
<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>62</b>
<b>2. METODOLOGIA.....</b>	<b>63</b>
2.1. Aprovação do comitê de ética em pesquisa .....	63
2.2. Material e métodos .....	63
2.3. Análise estatística.....	65
<b>3. RESULTADOS .....</b>	<b>66</b>
3.1.Características da amostra .....	66
3.2.Frequência das anomalias dentárias.....	66
3.2.1. Frequência das anomalias dentárias dentro da região fissurada .....	66
3.2.2. Frequência das anomalias dentárias fora da região fissurada.....	69
<b>4. DISCUSSÃO .....</b>	<b>79</b>
<b>5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>86</b>
<b>REFERÊNCIAS (P) .....</b>	<b>87</b>
<b>ANEXO .....</b>	<b>92</b>

## INTRODUÇÃO GERAL

As fissuras orofaciais se expressam clinicamente por regiões de descontinuidade no lábio e/ou palato, devido a falhas na fusão dos processos faciais embrionários e representam as mais comuns das malformações que envolvem a face e a cavidade bucal<sup>R1,R3,R8</sup>. Aproximadamente 70% dos casos de fissura lábio e/ou palato (FL/P) ocorrem de forma não síndrômica, isolada, ou seja, sem malformações ou alterações adicionais. Quando isoladas, a denominação FL/PNS é aplicada<sup>R2,R33</sup>.

As fissuras labiais e/ou palatinas não síndrômicas (FL/PNS) representam uma condição multifatorial, resultado da associação de fatores genéticos e ambientais. Manifestam-se precocemente na vida pré-natal, sendo que no lábio ocorre entre a 4<sup>a</sup> e a 7<sup>a</sup> semana de gestação, e no palato entre a 8<sup>a</sup> e a 12<sup>a</sup> semana de vida intra-uterina<sup>R8</sup>.

Dados epidemiológicos em diversas populações demonstram que indivíduos com FL/PNS apresentam maior incidência de anomalias dentárias do que indivíduos não fissurados<sup>P5-P17</sup>, cuja gravidade das anomalias parece estar diretamente relacionada ao tipo de fissura<sup>P7-P13</sup>. Assim como as FL/PNS, as anomalias dentárias possuem etiologia multifatorial e ambos consistem em processos complexos que abrangem eventos celulares e moleculares altamente coordenados, regidos sob a influência da proliferação, diferenciação e apoptose de diferentes populações celulares<sup>P10</sup>.

Este trabalho terá início com uma revisão da literatura sobre as fissuras labiais e/ou palatinas não síndrômicas. Serão abordados no manuscrito I os aspectos embriológicos referentes à formação do lábio, do palato e dos dentes, assim como os dados epidemiológicos sobre as FL/PNS e a prevalência de anomalias dentárias nos indivíduos afetados. Já o manuscrito II avaliará, por meio de um estudo observacional e retrospectivo, a prevalência de anomalias dentárias de número, forma, tamanho e erupção em indivíduos com FL/PNS atendidos no Hospital Santo Antônio, em Salvador – Bahia.

R: referente a citações das referências do manuscrito 1

P: referente a citações das referências do manuscrito 2

**MANUSCRITO I**

**FISSURA LABIAL E/OU PALATINA NÃO SINDRÔMICA E ANOMALIAS**

**DENTÁRIAS: REVISÃO DA LITERATURA**

## RESUMO

Fissuras do lábio e/ou palato não sindrômicas (FL/PNS) representam as anomalias congênitas mais comuns da face. Entre as particularidades odontológicas mais frequentes nestes indivíduos encontram-se as alterações dentárias, localizadas nas regiões das fissuras e fora delas. O objetivo deste trabalho é revisar a literatura sobre as anomalias dentárias associadas às FL/PNS. Efetuou-se uma busca de artigos em bases de dados computadorizadas, como Medline, Lilacs, Periódicos Capes e PubMed. Segundo a análise crítica dos estudos pesquisados, observou-se que as anomalias dentárias foram mais comuns na dentição permanente. A maior prevalência foi de agenesia e dentes supranumerários. O incisivo lateral superior foi o mais afetado pela agenesia, dentes supranumerários e microdontia. Os dentes mais próximos da fenda são os mais susceptíveis às malformações, entretanto a presença de anomalias dentárias fora da região fissurada aponta para eventos genéticos em comum envolvidos na odontogênese e formação craniofacial. O conhecimento de que FL/PNS está associada à maior ocorrência de anomalias dentárias destaca a importância de cuidados odontológicos adequados para os indivíduos afetados durante o desenvolvimento da dentição.

**Palavras- chave:** Fissura labial, fenda palatina, anomalias dentárias.

## ABSTRACT

Nonsyndromic cleft lip and/or palate (NSCL/P) are the most common congenital anomalies of the face. Among the most frequent dental characteristics found in these individuals are dental abnormalities located inside and outside the cleft region. The aim of this paper is to review the literature on dental abnormalities associated with NSCL/P. A search for articles was conducted on electronic databases such as Medline, Lilacs, Capes and PubMed. According to a critical review of the studies surveyed, it was found that dental abnormalities were more common in permanent dentition. Agenesis and supernumerary teeth showed the highest prevalence. The maxillary lateral incisor was the tooth most affected by agenesis, supernumerary teeth and microdontia. The teeth located closest to the cleft were more susceptible to defects. However, the presence of dental anomalies outside the cleft region suggests the presence of genetic events involved in both odontogenesis and craniofacial formation. Knowing that NSCL/P is associated with a higher occurrence of dental anomalies underscores the importance of proper dental care for individuals affected during the development of dentition.

**Keywords:** Cleft lip; cleft palate; dental anomalies.



## 1. INTRODUÇÃO

As fissuras de lábio e/ou palato (FL/P) compreendem um significativo defeito congênito humano e estão entre as malformações mais frequentes na região craniofacial, provavelmente devido à grande complexidade dos eventos envolvidos na formação da face<sup>1</sup>. Estudos sugerem que aproximadamente 70% dos casos de FL/P ocorrem de forma não-sindrômica (FL/PNS) ou seja, isolada e sem malformações ou alterações adicionais. Os demais 30% referem-se às desordens mendelianas, cromossômicas, teratogênicas e condições esporádicas que incluem os defeitos congênitos. Mais de 400 síndromes descritas apresentam a FL/P no seu espectro clínico<sup>2</sup>.

A incidência das FL/PNS é de aproximadamente 1 em cada 500-2.000 nativos e varia de acordo com a localização geográfica, etnia e condição socioeconômica da população avaliada<sup>3</sup>. Em geral, poucos estudos analisaram a frequência das FL/PNS na população brasileira e os resultados variam consideravelmente. Os levantamentos demonstram prevalências de 0,19 a 1,54 para cada 1.000 nascidos vivos<sup>4-7</sup>.

A FL/P representa um significativo ônus para a saúde pública em termos de custos médicos a curto e longo prazos, bem como um efeito social importante para os pacientes e seus familiares. Os indivíduos afetados por esta anomalia apresentam dificuldades de alimentação, em especial durante a infância, distúrbios relacionados a deglutição, fonação, audição além das alterações dentais. Em decorrência de seu aspecto facial dismórfico, apresentam ainda a interferência social e psicológica que a deformidade em si acarreta<sup>8</sup>. Dessa maneira, uma equipe multiprofissional para melhor acompanhamento e tratamento dos pacientes com FL/PNS conta com médicos em suas várias especialidades, que inclui pediatras, cirurgiões plásticos, geneticistas e otorrinolaringologistas, cirurgiões dentistas, fonoaudiólogos, psicólogos, nutricionistas e fisioterapeutas<sup>9</sup>.

Em relação à cavidade bucal, os indivíduos acometidos pela FL/P apresentam características específicas desde a dentição decídua e, entre as particularidades odontológicas mais comuns, encontram-se as alterações dentárias morfológicas e funcionais nas regiões das fissuras e fora delas<sup>10-20</sup>, cuja gravidade parece estar diretamente relacionada à extensão da fissura<sup>21-23</sup>. As anomalias dentárias mais prevalentes em indivíduos com FL/PNS correspondem a agenesia dentária, dentes supranumerários, microdontia, dente ectópico, giroversão, taurodontia e hipoplasia de esmalte<sup>10-20</sup>.

O desenvolvimento das FL/PNS e dos dentes apresentam semelhanças embriológicas em relação ao tempo e à posição anatômica<sup>24</sup>. Interações complexas entre os tecidos embrionários requerem regulação precisa do movimento celular, crescimento, modelamento e diferenciação dos tecidos<sup>23,26</sup>. Assim, reconhece-se que eventos como proliferação, diferenciação e apoptose definem estas estruturas e distúrbios nestes processos, por influências ambientais e/ou genéticas, podem predispor ao desenvolvimento de anomalias dentais e também de FL/PNS. Embora o significado das anomalias dentárias ainda seja incerto, estudos recentes têm proposto que as anomalias dentárias localizadas em áreas não acometidas pelas fissuras poderiam servir como marcadores para a definição de subfenótipos de FL/PNS<sup>12,15</sup>

Diante desse contexto, o presente trabalho tem por objetivo realizar uma revisão da literatura sobre as fissuras labiais e ou palatinas não- síndrômicas no que se refere a sua classificação, etiologia e dados epidemiológicos. Os aspectos embriológicos do desenvolvimento do lábio, palato e dos dentes também serão contemplados nesta revisão.

## **2. REVISÃO DISCUTIDA DA LITERATURA**

### **2.1. Aspectos embriológicos**

Para melhor compreensão do mecanismo que leva às fissuras orofaciais, inicialmente é importante compreender o desenvolvimento normal das estruturas envolvidas nestas malformações por meio da descrição das principais etapas da formação embriológica craniofacial.

#### **2.1.1. Desenvolvimento da face e do palato primário**

O desenvolvimento da região orofacial depende de uma sequência de eventos complexos, coordenados pela interação entre fatores de transcrição e sinalizadores moleculares juntamente com interações célula-célula além de vários outros elementos que exigem uma estreita relação entre migração celular, crescimento, diferenciação e apoptose<sup>1,8,27</sup>.

O aparelho branquial é responsável pela formação da maior parte dos componentes da face e do pescoço, sendo composto de arcos, bolsas e sulcos branquiais. Os arcos branquiais iniciam seu desenvolvimento nos primeiros dias da quarta semana de gestação, quando também ocorre a migração das células da crista neural. O primeiro arco branquial inclui os primórdios dos maxilares, que aparecem como uma discreta elevação superficial lateral. Ao final da quarta semana, visualizam-se quatro pares bem definidos de arcos branquiais. O quinto e o sexto par são muito pequenos, imperceptíveis na superfície do embrião humano<sup>28</sup> (Figura 1).

**Figura 1. Arcos branquiais na 5ª semana de gestação. Em rosa, região do primeiro arco branquial que formará a maxila e em azul a porção do primeiro arco que formará a mandíbula. Os demais arcos branquiais: segundo (lilás), terceiro (verde) e o quarto (vermelho).**

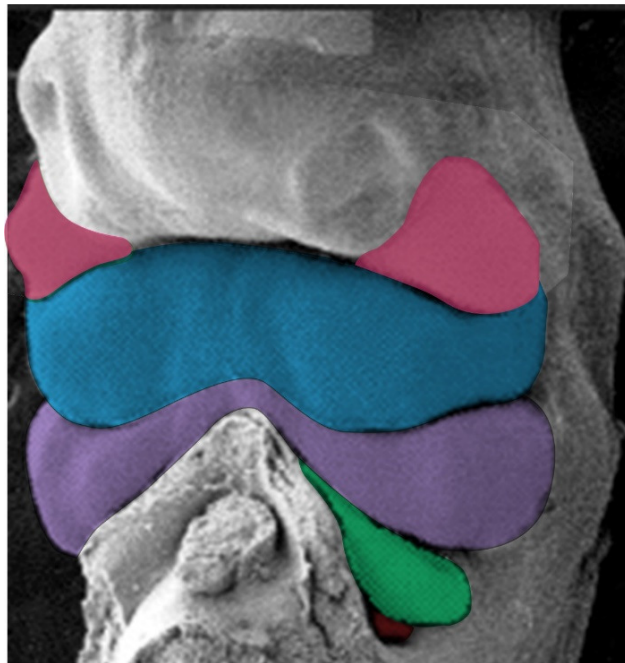


Foto adaptada de Sulik *et al.* 2006<sup>30</sup> e elaborada pelo NUCON da EBMSP.

O desenvolvimento facial ocorre ao redor de um estomódeo primitivo, também conhecido como cavidade oral primitiva. Esse estomódeo forma-se como uma depressão central na região facial, como consequência dos cinco primórdios da face que crescem ao seu redor. Os primórdios da face são proeminências derivadas da proliferação de células ectodérmicas da crista neural, entre a quarta e a oitava semana de gestação. Ao final desse período, a face já apresenta aspecto humano. Esses cinco primórdios são a saliência frontonasal, o par de saliências maxilares, que se dispõe bilateralmente a cada lado do estomódeo, e o par de saliências mandibulares, localizadas bilateralmente e na região caudal ao estomódeo<sup>29</sup> (Figura 2). As saliências mandibulares e maxilares são derivadas do primeiro arco branquial<sup>29</sup>.

**Figura 2. Vista frontal da porção cefálica de um embrião. Primórdios da face.**

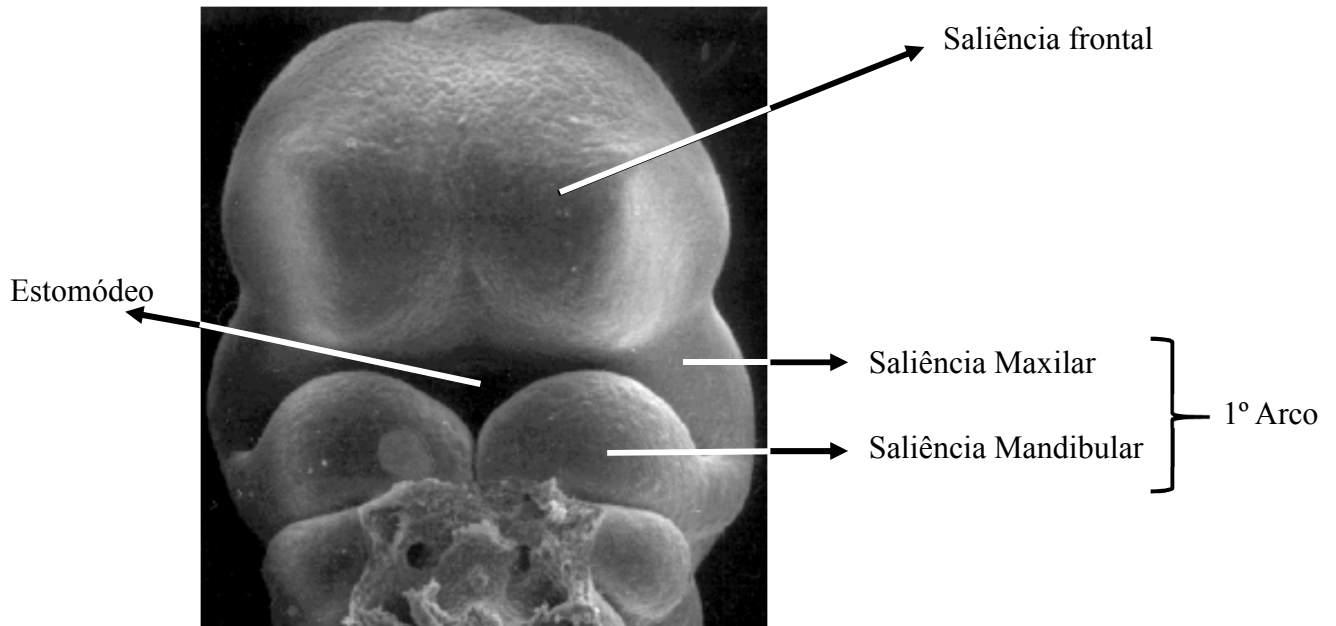


Foto adaptada de Sulik *et al.* 2006<sup>30</sup> e elaborada pelo NUCON da EBMSP.

Entre as cinco proeminências citadas, a frontonasal dá origem aos olhos, à testa, ao dorso nasal e à ponta nasal, ao filtro labial e à pré-maxila. As asas nasais são derivadas das proeminências nasais laterais e o septo nasal das proeminências nasais mediais. O par de proeminências maxilares forma as bordas laterais do lábio superior, a maxila e as bochechas. Já o par de proeminências mandibulares dá origem à mandíbula, ao mento, ao lábio inferior e à porção inferior da face. Isto ocorre quando as proeminências mandibulares se fundem, formando uma barra contínua cujo sulco entre elas desaparece antes do final da quinta semana<sup>29</sup>.

A mandíbula e o lábio inferior são as primeiras partes da face a se formarem. Resultam da fusão das extremidades mediais das saliências mandibulares no plano mediano. Ao final da quarta semana, espessamentos ovalados se desenvolvem de cada lado no ectoderma da proeminência frontonasal, mais especificamente nas partes ínfero-laterais, os quais recebem o nome de placóides nasais, que são os primórdios do nariz e das cavidades nasais (Figura 3). Durante a quinta semana, ocorre uma rápida proliferação celular de ectomesênquima em torno dos placóides, o que torna possível a formação das proeminências nasais laterais e mediais<sup>29</sup>. Através da apoptose celular seletiva e proliferação dos tecidos, as fossetas ou fossas nasais são formadas e alojam os placóides nasais<sup>29</sup>.

**Figura 3. Formação da mandíbula e dos placóides nasais. Placóides nasais laterais (laranja) e as proeminências nasais mediais (amarelo). A saliência mandibular está destacada em azul.**



Foto adaptada de Sulik *et al.* 2006<sup>30</sup> e elaborada pelo NUCON da EBMSP.

A proliferação do mesênquima nas saliências maxilares faz com que elas aumentem de tamanho e cresçam medialmente em direção uma à outra e às saliências nasais. Durante a sexta semana, a migração medial das saliências maxilares desloca as saliências nasais mediais em direção ao plano mediano e uma em direção à outra (Figura 4). As saliências maxilares e nasais mediais são separadas pelo sulco nasolacrimal. O espessamento desse sulco dá origem a um cordão epitelial compacto que se separa do ectoderma e se aprofunda no mesênquima. Mais tarde, em consequência da degeneração celular, esse cordão epitelial se canaliza para formar o ducto nasolacrimal<sup>29</sup>.

Entre a sétima e a décima semana, as saliências nasais mediais fundem-se medialmente entre si e lateralmente com as saliências maxilares. A fusão dessas saliências requer a desintegração do epitélio da superfície de contato, que ocorre por apoptose ou por transformação mesenquimal e permite o encontro das células mesenquimais subjacentes ao epitélio. A fusão das saliências maxilares com a saliência nasal medial, além de dar continuidade ao lábio superior, também promove a separação entre as fossetas nasais e o estomódeo<sup>29</sup> (Figura 5).

**Figura 4. Saliências nasais e maxilares. É necessária a união da proeminência nasal medial (amarelo) com a proeminência nasal lateral (laranja) e da proeminência maxilar (rosa) para o desenvolvimento normal do lábio superior. Crescimento medial está indicado pelas setas.**

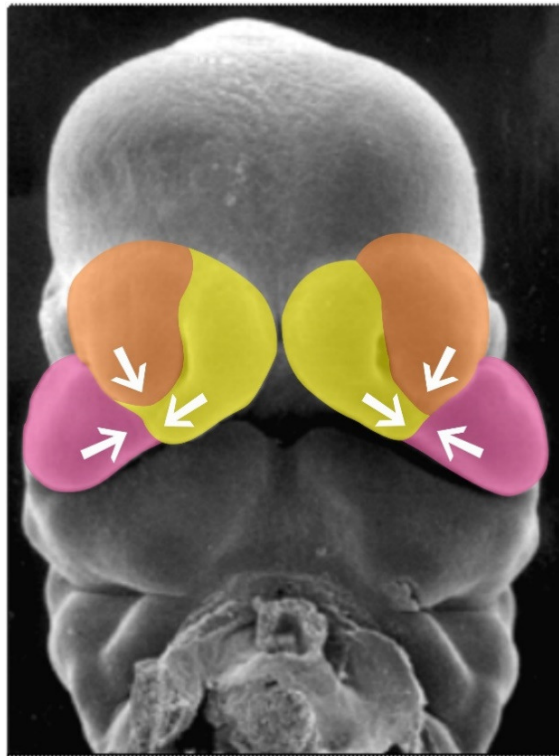


Foto adaptada de Sulik *et al.* 2006<sup>30</sup> e elaborada pelo NUCON da EBMSP.

A fusão das saliências nasais mediais forma um segmento intermaxilar que dá origem à parte central, ou filtro, do lábio superior, à parte anterior da maxila, onde os quatro dentes incisivos superiores se formarão, e à gengiva associada ao palato primário. A ossificação do palato primário se inicia na oitava semana na proeminência nasal medial e evolui lateralmente pela linha de fusão com as proeminências maxilares<sup>31,32</sup>.

As partes laterais do lábio superior, a maior parte da maxila e o palato secundário se formam a partir das saliências maxilares. Tais saliências se fundem lateralmente com as saliências mandibulares. Os lábios e as bochechas primitivas são invadidos por mesênquima do segundo par de arcos faríngeos, que se diferencia nos músculos faciais<sup>29</sup>.

Quando as saliências maxilares não se fundem na porção anterior, e entre eles permanecem os processos nasais mediais, forma-se assim a fenda labial, que pode ser uni ou bilateral. A fenda do tipo central, oriunda da fusão incompleta dos processos nasais mediais, é de ocorrência rara<sup>28</sup>.

**Figura 5. Fusão das saliências nasais e maxilares. As proeminências nasais mediais (amarelo) se fundem na linha média.**

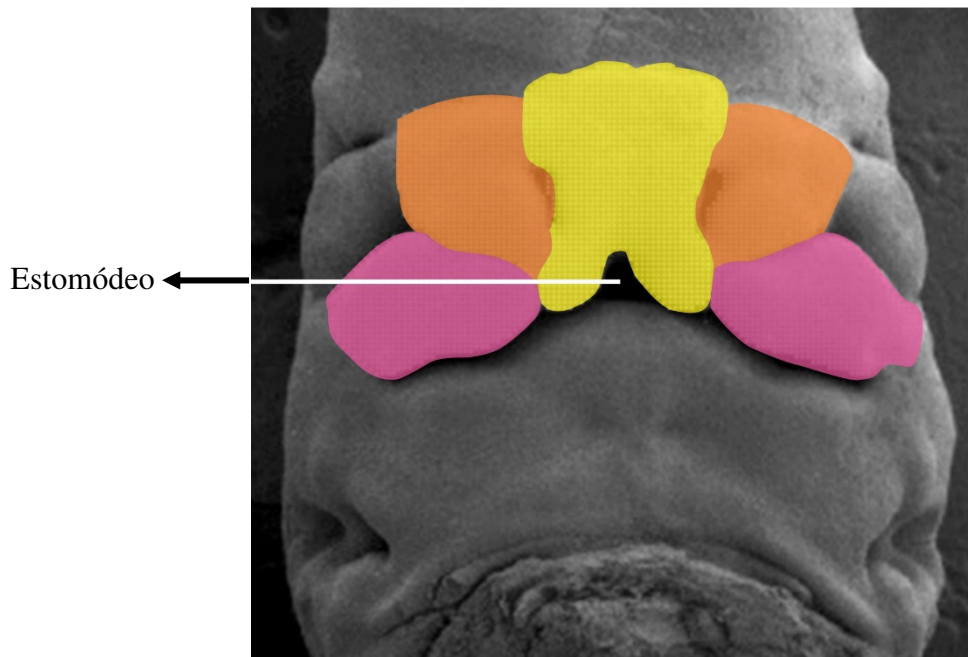


Foto adaptada de Sulik *et al.* 2006<sup>30</sup> e elaborada pelo NUCON da EBMSP.

### 2.1.2. Desenvolvimento do palato secundário

O palato é formado a partir de dois primórdios: o palato primário e o palato secundário. O primário contribui para a formação do lábio e a porção anterior da maxila e o palato secundário é o primórdio das partes dura e mole do palato<sup>8</sup>.

No início do desenvolvimento do palato, as cavidades oral e nasal comunicam-se, e o espaço entre elas é ocupado pela língua em desenvolvimento e delimitado anteriormente pelo palato primário<sup>28</sup>.

O desenvolvimento do palato inicia-se durante a quinta semana de gestação, como consequência da fusão das proeminências nasais medianas e maxilares, com a formação do palato primário e termina com o fechamento do palato duro ou secundário por volta da décima segunda semana, com período crítico de desenvolvimento entre o fim da sexta e o começo da nona semana<sup>29</sup>.

O palato primário forma a prémaxila, ou seja, a parte anterior ao forame incisivo. O palato secundário se torna aparente na sexta semana de desenvolvimento embrionário, quando aparecem duas protuberâncias originadas das proeminências maxilares chamadas de processos palatais, também denominados primórdios palatinos laterais ou conchas palatais. Nesse período do desenvolvimento embrionário a língua apresenta crescimento acelerado em direção à cavidade buconasal, quando preenche toda a cavidade oral e força os primórdios palatinos a crescer em posição vertical<sup>29</sup> (Figura 6).

**Figura 6. Língua em cinza interposta entre os processos palatinos secundários (rosa).**

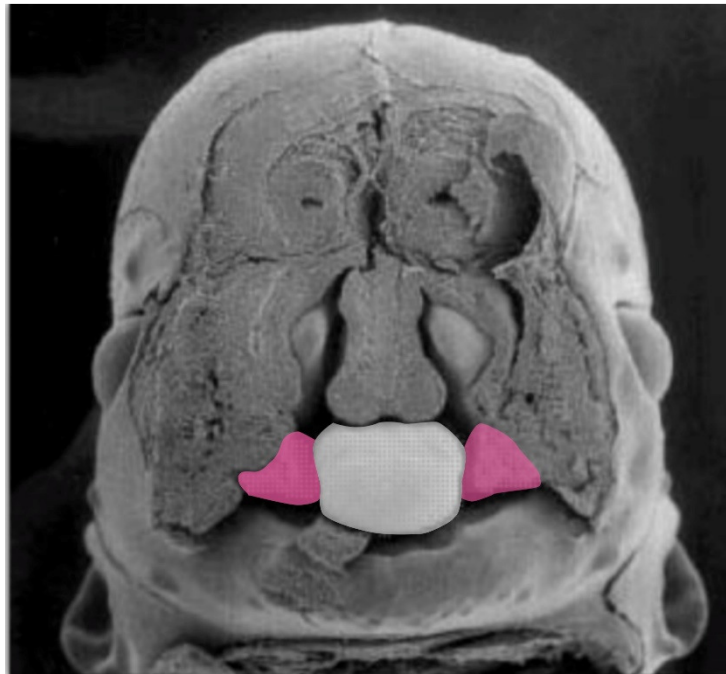


Foto adaptada de Sulik *et al.* 2006<sup>30</sup> e elaborada pelo NUCON da EBMSP.

Durante a sétima e a oitava semana, os processos palatinos laterais se alongam e ascendem para uma posição horizontal superior à da língua. Gradativamente, os processos se aproximam um ao outro e se fundem no plano mediano (Figura 7). Eles também se unem ao septo nasal e à parte posterior do palato primário. O epitélio que recobre as bordas dos processos palatinos é bastante espesso e sua fusão pelo contato mútuo é crucial para o desenvolvimento palatino adequado. Essa união é dependente de uma marcante remoção do epitélio entre os processos, o que ocorre por apoptose ou por diferenciação mesenquimal. Dessa maneira ocorre o encontro das células ectomesenquimais subjacentes ao epitélio. A linha de fusão forma-se inicialmente



na região do palato duro anterior e continua em direção à úvula, promovendo o fechamento gradual e completo dos palatos duro e mole<sup>29</sup>. A fusão das saliências maxilares com a saliência nasal medial, além de dar continuidade ao lábio superior, também promove a separação entre as fossetas nasais e o estomódeo<sup>29</sup> (Figura 8).

**Figura 7. As setas indicam a fusão dos processos do palato secundário.**

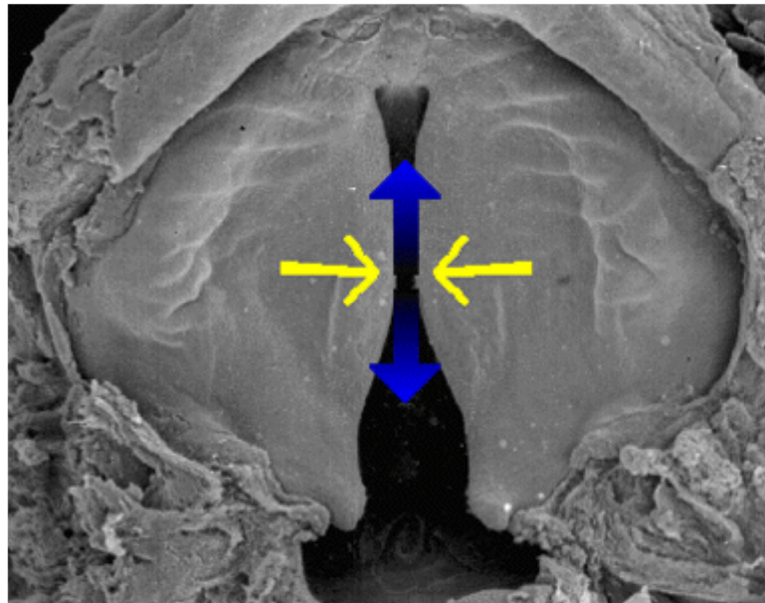


Foto adaptada de Sulik *et al.* 2006<sup>30</sup> e elaborada pelo NUCON da EBMSP.

Ainda durante a oitava semana do desenvolvimento se inicia a ossificação do palato pela difusão de osso para dentro do mesênquima dos processos palatinos fundidos, e a partir das trabéculas no palato primário como centros pré-maxilares, todos originados em um único centro de ossificação primária da maxila. Posteriormente, o palato duro é ossificado pela difusão trabecular a partir do centro de ossificação primário de cada um dos ossos palatinos. Não ocorre ossificação na parte mais posterior do palato, o que origina o palato mole e a sua projeção cônica mole – a úvula. Um pequeno canal nasopalatino persiste no plano mediano do palato entre a parte pré-maxilar e os processos palatinos da maxila. Esse canal é representado no palato duro adulto pelo forame incisivo<sup>29</sup>.

A rafe palatina indica a linha de fusão dos processos palatinos. O fechamento do palato secundário depende de forças intrínsecas nos processos e do deslocamento da língua do espaço entre eles, devido ao padrão de crescimento da cabeça<sup>2</sup>.

**Figura 8. Separação entre as fossetas nasais e o estomódeo. No corte histológico observa-se a cavidades oral (1) e a cavidade nasal (2). Encontro das células ectomesenquimais na linha média da maxila (3), H&E, 100X.**

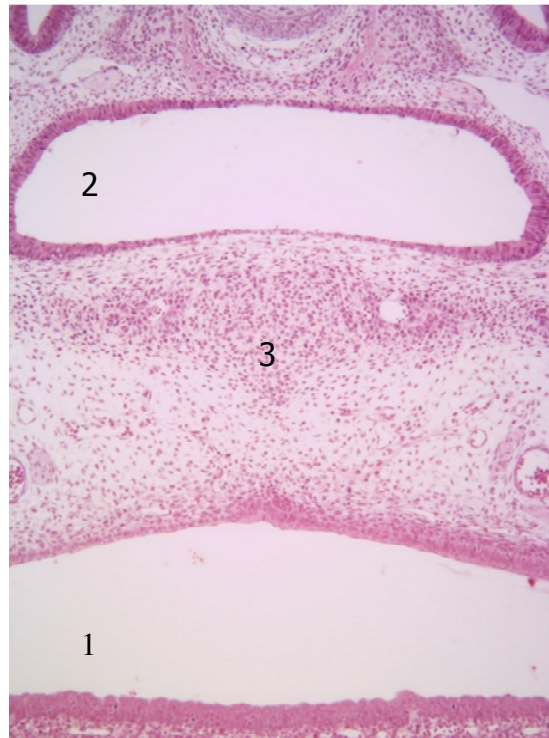


Foto cedida pela Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Sílvia Reis.

O forame incisivo representa o marco da linha média entre os palatos primário e secundário. As fendas labiopalatinas resultam da fusão parcial ou ausência total de fusão da proeminência maxilar com a proeminência nasal média, em um ou ambos os lados anteriores ao forame incisivo. Podem também ser resultado da falta de fusão posterior dos processos palatinos ao forame incisivo<sup>33</sup>.

As FP podem resultar de defeitos primários na palatogênese ou podem ser secundárias aos distúrbios em outras estruturas craniofaciais. Os defeitos primários incluem falhas no crescimento dos processos palatinos, na elevação dos processos, no contato e adesão ou falhas na fusão dos processos palatinos laterais. Os defeitos secundários podem ser distúrbios de crescimento ou na morfologia de estruturas craniofaciais, incluindo a base craniana, e/ou obstrução mecânica da elevação dos processos palatinos pelo tamanho ou posicionamento anormal da língua<sup>34</sup>.

O fechamento final do palato ocorre um pouco mais tarde nos embriões do sexo feminino, o que possivelmente determina as diferenças na frequência das FL/P encontradas em vários estudos<sup>3</sup>.

**Figura 9. Esquema ilustrativo. Vista frontal de um embrião (A) e da face humana (B). Proeminência nasal medial (amarelo) que formará a porção medial do nariz; proeminência maxilar em rosa que formará a maxila e junto com a proeminência nasal lateral (laranja) formarão o lábio superior. A união dos dois processos mandibulares na linha mediana dará origem ao lábio inferior e à mandíbula, destacados em azul.**

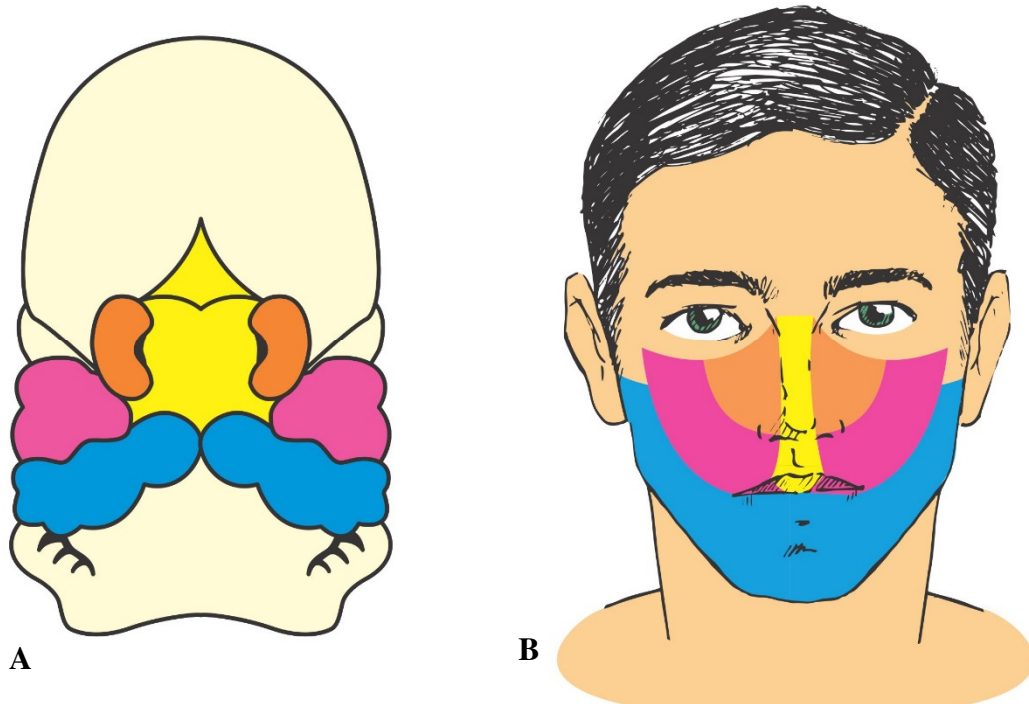


Ilustração elaborada pelo NUCON da EBMSP.

## 2.2. Desenvolvimento dentário

Os dentes são exemplos de órgãos desenvolvidos como apêndices da superfície do epitélio embrionário. Evidências do desenvolvimento dentário podem ser observadas a partir da sexta semana de vida intrauterina. A primeira etapa do desenvolvimento dentário é a migração de células ectomesenquimais da crista neural para o interior da zona de formação dentária nos arcos maxilar e mandibular. As células mesenquimais induzem o espessamento do epitélio, formando a lâmina dentária. Uma invaginação subsequente deste epitélio dá origem ao órgão do esmalte, ao redor do qual há proliferação mesenquimal, formando a papila dentária. O órgão do esmalte juntamente com a papila dentária formam o germe dentário<sup>36</sup>.

Os eventos mais importantes durante o desenvolvimento destes órgãos são oriundos de interações indutivas entre o tecido epitelial e o mesenquimal. As interações que determinam a localização, a identidade, o tamanho e a forma dos dentes ocorrem durante os estágios precoces do desenvolvimento dentário<sup>37</sup>. Assim, de acordo com Letra *et al.* (2007)<sup>12</sup> distúrbios nos processos de proliferação, diferenciação celular e apoptose ocorridos por anormalidades ambientais e/ou genéticas podem predispor às FL/PNS e às anomalias dentárias.

**Figura 10: Fase da odontogênese: A. Campânula. Observar a condensação do ectomesênquima logo abaixo do epitélio odontogênico (setas).**

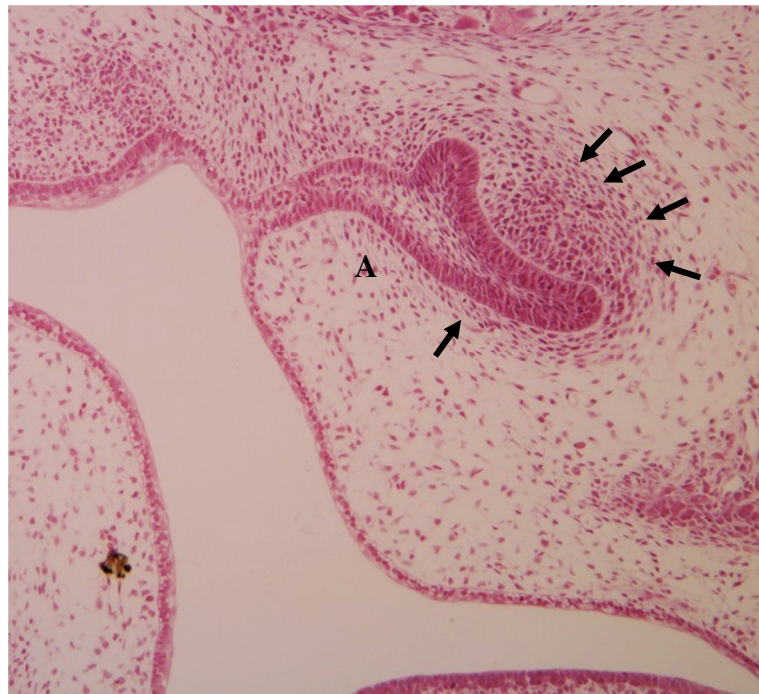


Foto cedida pela Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Sílvia Reis.

Embora os dentes se desenvolvam em diferentes momentos, o seu processo de formação ocorre da mesma forma para todos os dentes. A odontogênese inicia-se como resultado de interações sequenciais e recíprocas entre o epitélio oral e o ectomesênquima subjacente, o que origina a banda epitelial primária, e em seguida, a lâmina dentária. Os germes dentários seguem, subsequentemente, as fases de botão, capuz, campânula, coroa e raiz, e uma vez formada a coroa dentária, começa a rizogênese<sup>28</sup> (Figura 10). Assim, a formação dentária ocorre sob estrito controle genético que determina o número, a posição e a forma dos diferentes dentes<sup>38</sup>. Em seres humanos, alterações no desenvolvimento dentário são denominadas anomalias ou malformações dentárias<sup>37</sup>.

### 2.3. Classificação das fissuras de lábio e/ou palato

Não há consenso universal em relação à classificação mais adequada para as FL/PNS. Na literatura internacional a nomenclatura mais utilizada classifica as fissuras labiais com ou sem envolvimento do palato e as fissuras isoladas de palato, já que evidências indicam que os tipos de fissuras têm etiologias diferentes<sup>39</sup>. Entretanto, no Brasil a classificação mais adotada foi proposta por Spina *et al.* (1972)<sup>40</sup> tendo como referência anatômica o forame incisivo, localizado na junção do palato primário e palato secundário. Assim, as FL/PNS são classificadas em três grupos principais: fissuras pré- forame incisivo ou fissuras labiais (FL); fissuras trans- forame incisivo, ou fissuras labiopalatinas (FLP) e fissuras pós- forame incisivo ou fissura palatina isolada (Quadro 1).

**Quadro 1: Tipos de fissura, de acordo com a classificação de Spina *et al.* (1972)<sup>42</sup>.**

<b>GRUPO I</b> Pré- forame incisivo	Unilateral	Direita	} Completa\ Incompleta Completa\ Incompleta
		Esquerda	
	Bilateral	Completa	
		Incompleta	
Mediana	Completa		
		Incompleta	
<hr/>			
<b>GRUPO II</b>			
Trans- forame incisivo	Unilateral	} Direita	
		} Esquerda	
	Bilateral		
<hr/>			
<b>GRUPO III</b>		Completa	
Pós- forame incisivo		Incompleta	
<hr/>			
<b>GRUPO IV</b>			
<b>Fissuras raras da face</b>			
<hr/>			

#### - Grupo I - Fissuras pré- forame incisivo

Localizadas à frente do forame incisivo, são também denominadas fissuras do palato primário ou fissuras labiais (FL). Podem abranger o lábio e o rebordo alveolar, variando desde pequenos entalhes na mucosa do vermelhão e/ou pele do lábio, até o rompimento total do lábio e rebordo alveolar, passando pelo assoalho do nariz e atingindo o forame incisivo. Quando a fissura atinge o forame incisivo, é considerada completa. De acordo com o lado envolvido, classificam-se em unilateral, bilateral e mediana. Há uma configuração assimétrica do nariz, no caso da fissura unilateral, que se deve ao achatamento da cartilagem alar do lado fissurado, acompanhada pelo desvio da ponta nasal para o lado não fissurado<sup>41</sup>. Nas fissuras bilaterais, o aspecto morfológico é diferente das unilaterais, sendo que nas formas completas, os dois lados do lábio e rebordo alveolar são totalmente rompidos até o forame incisivo, e separa o segmento anterior do restante da maxila. As fissuras medianas ocorrem com frequência muito baixa. Recebem esta denominação pela localização no filtro do lábio superior, diferenciando-se das laterais, onde o rompimento se dá ao nível da crista marginal, e preserva o tecido do filtro labial. Podem ser completas e incompletas. Nas fissuras completas, estão ausentes as estruturas centrais da face média, englobando o septo nasal, columela, filtro e tubérculo labial, além do osso pré-maxilar. As incompletas variam em extensão a partir de um sulco na linha média do lábio, o que sugere deficiência na coalescência dos processos mediais na vida embrionária<sup>41</sup> (Figura 11).

#### - Grupo II - Fissuras trans- forame incisivo

São aquelas que atingem simultaneamente o palato primário ou secundário, também denominadas fissuras lábiopalatinas (FLP). Rompem a maxila em toda a sua extensão, desde o lábio até a úvula. Constitui o grupo mais grave, acarretando problemas estéticos e funcionais relevantes. Podem ser unilaterais ou bilaterais e, no caso das unilaterais, apresentam um aspecto facial muito próximo ao grupo pré forame completo unilateral ou seja, lábio bipartido, projeção anterior do segmento maior, desvio do septo nasal e achatamento da cartilagem alar do lado fissurado. A fissura bilateral é a forma mais grave e extensiva das malformações labiopalatinas, e apresentam uma configuração maxilar distinta da unilateral, pois os dois processos palatinos estão deslocados lateralmente, quase que simétricos em tamanho e disposição espacial. Esses processos não se unem ao septo nasal, e deixam, assim, as duas narinas abertas para a cavidade bucal. O segmento anterior fica independente dos laterais e fixo na extremidade anterior do

septo nasal, o que corresponde à pré-maxila e ao próprio lábio. A pré-maxila, que é projetada anteriormente desde a décima semana de vida intra-uterina, apresenta grande variação no seu tamanho, morfologia e posição<sup>41</sup> (Figura 12).

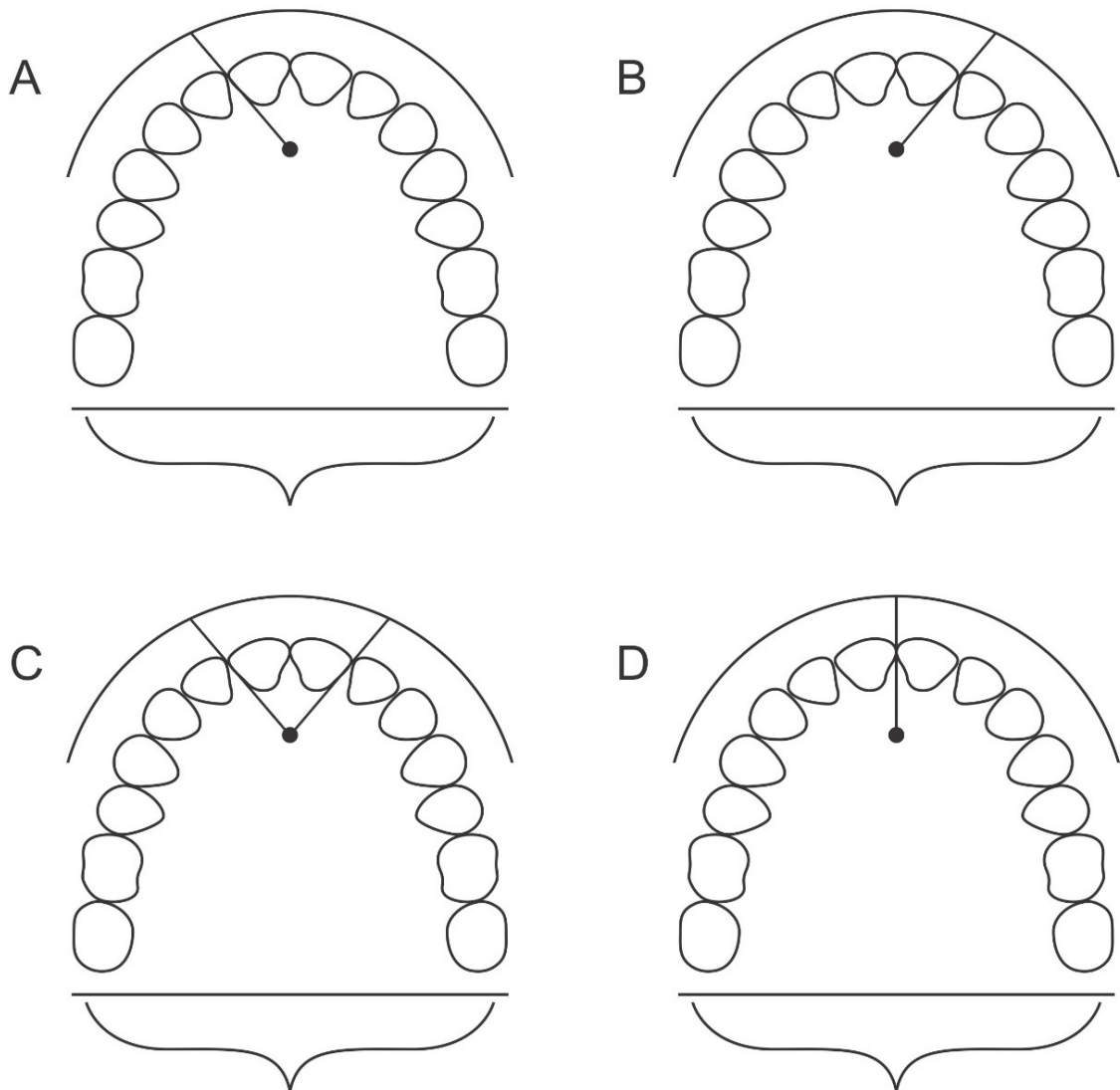
#### - Grupo III - Fissuras pós- forame incisivo

São as fissuras isoladas de palato, localizadas posteriormente ao forame incisivo. Representam uma entidade clínica distinta dos grupos pré-forame e trans-forame, por não apresentar os problemas estéticos atribuídos ao rompimento da estrutura peribuca. O crítico das fendas pós forame volta-se para o aspecto funcional do mecanismo velofaríngeo, o qual mostra-se alterado e acarreta distúrbios da fala. Existem vários graus de extensão da fissura pós forame incisivo, sendo que sua gravidade segue uma progressão de envolvimento crescente, da região mais posterior da úvula em direção ao forame incisivo. Nas fissuras completas, o palato apresenta-se aberto até o forame incisivo, sem atingir o rebordo alveolar. Nas fendas incompletas apenas o palato mole é atingido<sup>41</sup> (Figura 13).

#### - Grupo IV - Fissuras raras da face

São aquelas que envolvem estruturas faciais além do lábio e/ou palato. O próprio nome sugere a raridade do seu aparecimento, podendo manifestar-se como: fissura naso-ocular; fissura oblíqua (bucal-ocular); fissura horizontal (macrostomia); fissura transversa (bucal-auricular) e fissuras da mandíbula, lábio inferior e nariz<sup>40, 42</sup>.

**Figura 11: Esquema ilustrativo do palato com os tipos de fissuras pré-forame incisivo ou fissuras labiais (FL). O ponto desenhado no palato representa o forame incisivo e as setas esquematizam a extensão da fissura. A: FL unilateral completa à direita; B: FL unilateral completa à esquerda; C: FL bilateral completa; D: FL mediana.**



**Ilustração elaborada pelo NUCON da EBMSP.**



Figura 12. Esquema ilustrativo do palato com os tipos de fissuras trans-forame incisivo ou fissuras lábiopalatinas (FLP). O ponto desenhado no palato representa o forame incisivo e as setas esquematizam a extensão da fissura. A: FLP unilateral completa à direita; B: FLP unilateral completa à esquerda; C: FLP bilateral completa; D: FLP mediana.

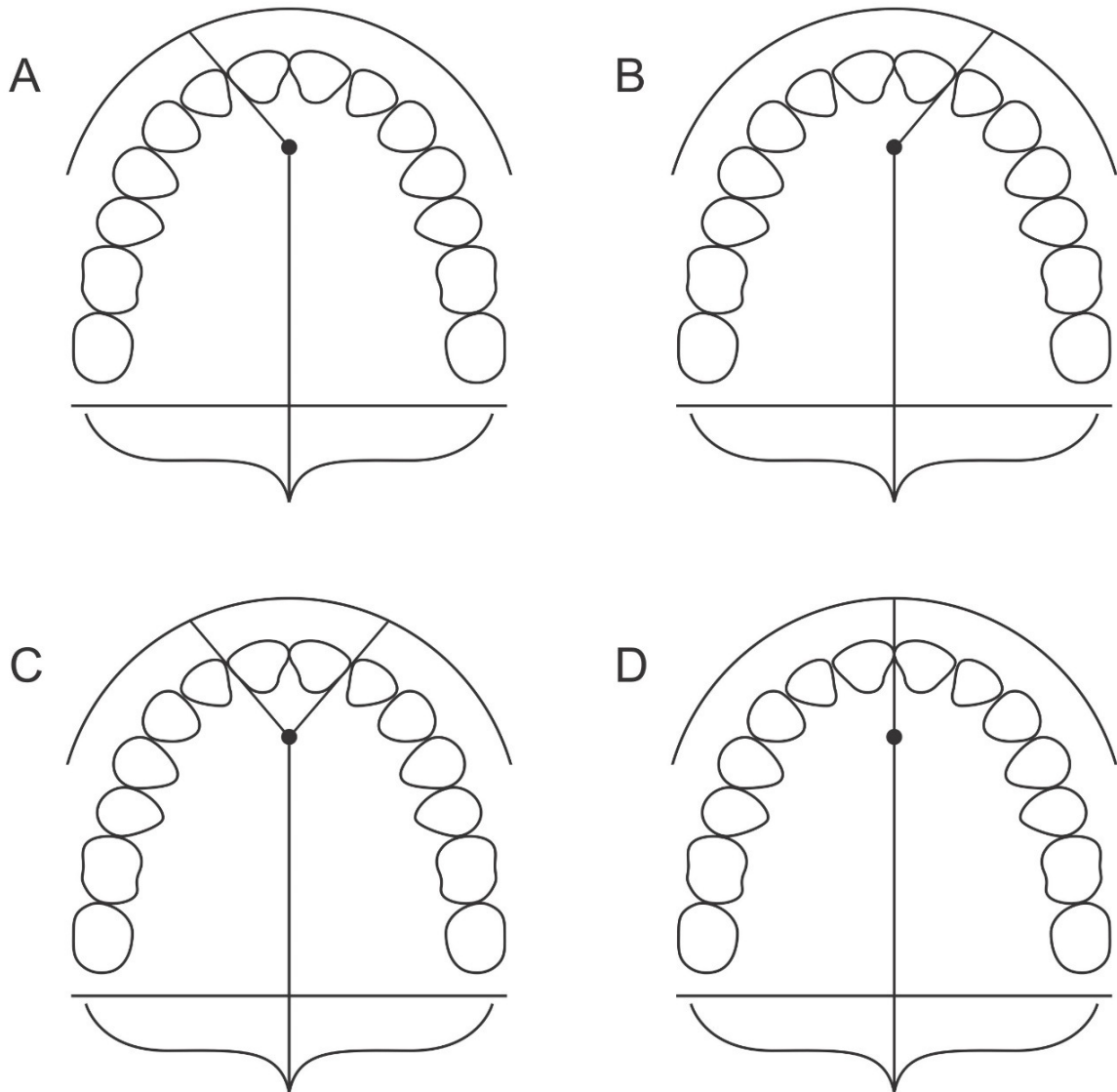
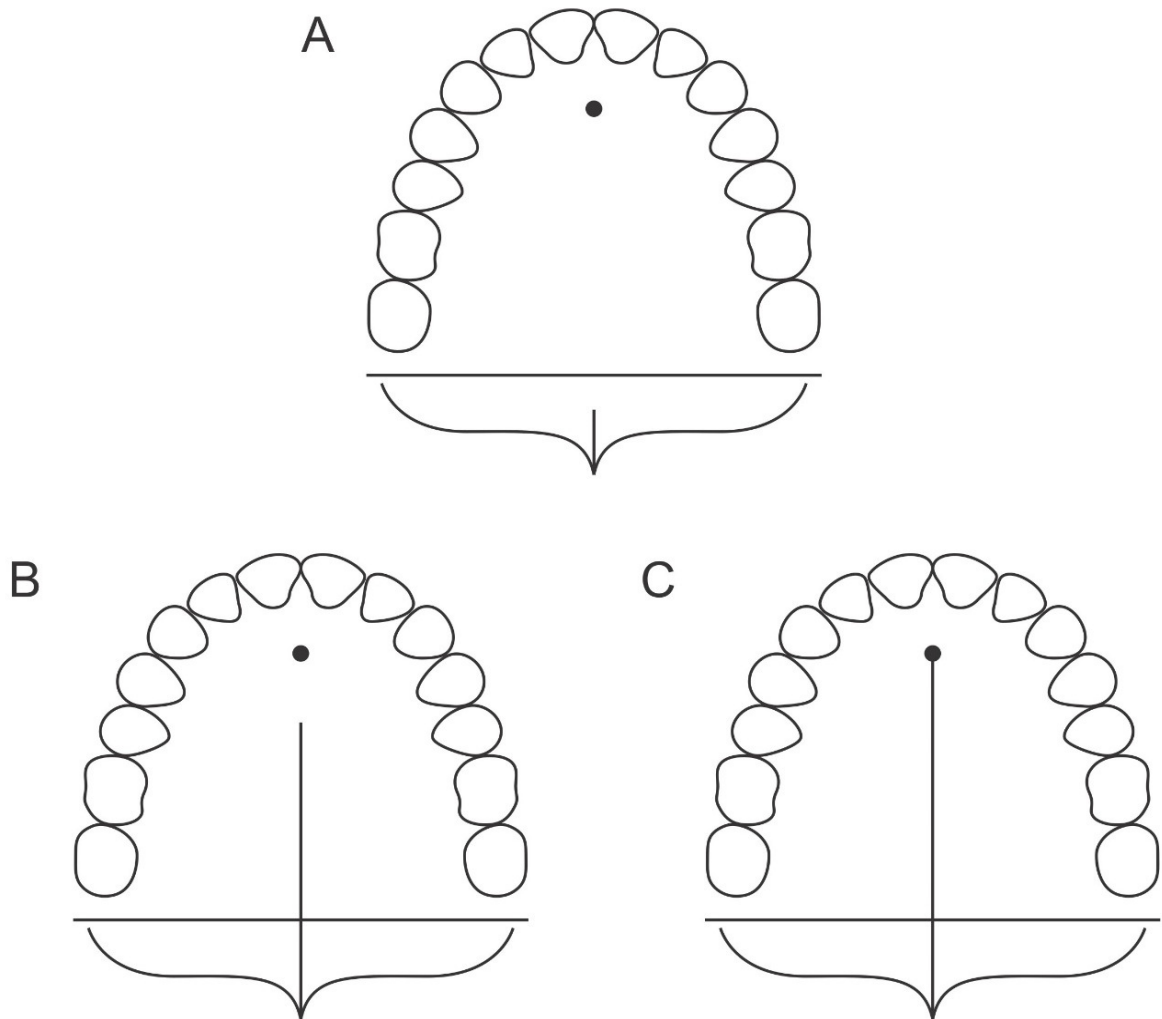


Ilustração elaborada pelo NUCON da EBMSP.

**Figura 13: Esquema ilustrativo do palato demonstrando os tipos de fissuras pós-forame incisivo ou fissuras palatinas (FP). O ponto desenhado no palato representa o forame incisivo e as setas esquematizam a extensão da fissura. A e B: FP incompleta; C: FP completa.**



**Ilustração elaborada pelo NUCON da EBMSP.**

## 2.4. Classificação das anomalias dentárias

As anomalias dentárias são alterações que ocorrem durante o processo de odontogênese e podem se desenvolver como defeitos isolados ou associados a outras malformações<sup>44</sup>. Apesar de não constituírem qualquer comprometimento vital à saúde do indivíduo, estas alterações podem ser esteticamente desagradáveis e afetar a qualidade de vida. Além disto, podem ser sinais valiosos de síndromes ou outras doenças.

A etiologia das anomalias dentárias está relacionada a fatores genéticos, causadas por defeitos em genes específicos, e a fatores ambientais pré e pós natais. Tais fatores originam malformações de tamanho, morfologia, posição e número dos dentes<sup>44</sup>. A classificação de Neville *et al.* (2012)<sup>45</sup> abrange esses dois aspectos (Quadro 2).

**Quadro 2: Classificação das anomalias dentárias, segundo Neville *et al.* (2009)<sup>45</sup>.**

<p><b>1.Alterações Dentárias por Fatores Ambientais</b></p> <p><b>1.1. Efeitos ambientais no desenvolvimento das estruturas dentárias</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipoplasia de Turner</li> <li>• Hipomineralização das Cúspides dos Molares</li> <li>• Hipoplasia Causada por Terapia Antineoplásica</li> <li>• Fluorose dentária</li> <li>• Hipoplasia Sifilítica</li> </ul> <p><b>1.2 Perda de estrutura dentária pós- desenvolvimento</b></p> <p>Desgaste Dentário</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atrição</li> <li>• Abrasão</li> <li>• Erosão</li> <li>• Abfração</li> </ul> <p>Reabsorção Interna e Externa</p> <p><b>1.3 Pigmentação dentária por fatores ambientais</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pigmentações Extrínsecas</li> <li>• Pigmentações Intrínsecas</li> </ul> <p><b>1.4 Distúrbios localizados na erupção</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Impactação</li> <li>• Anquilose</li> </ul>
---

## **2. Alterações dentárias de desenvolvimento**

### **2.1 Alterações de desenvolvimento quanto ao número de dentes**

- Hipodontia
- Hiperdontia

### **2.2 Alterações de desenvolvimento referentes ao tamanho dos dentes**

- Microdontia
- Macrodontia

### **2.3 Alterações de desenvolvimento referentes a forma dos dentes**

- Geminação
- Fusão
- Concrecência
- Cúspides acessórias
- Dente invaginado
- Esmalte ectópico
- Taurodontia
- Hipercementose
- Dilaceração radicular
- Raízes supranumerárias

### **2.4 Alterações de desenvolvimento referentes a estrutura dos dentes**

- Amelogênese imperfeita
- Dentinogênese imperfeita
- Displasia dentinária do tipo I e Displasia dentinária do tipo II
- Odontodisplasia regional.

Álvares & Tavano, (2009)<sup>46</sup> adotaram como critério o aumento, a diminuição e o deslocamento dos tecidos e órgãos dentários. Caracterizaram como alterações heterotópicas a erupção e/ou posição dos dentes fora do local habitual. Nesta classificação, dentre as anomalias deste grupo encontra-se a vestibulo e línguo-versão, giroversão, transposição dentária, transmigração dentária e dentes retidos ou não irrompidos, anomalias estas não contempladas por Neville *et al.* (2012)<sup>45</sup> (Quadro 3).

**Quadro 3: Classificação as anomalias dentárias segundo Álvares & Tavano, (2009)<sup>46</sup>.**

## **1. Anomalias dentárias hiperplasiantes**

- Dentes Supranumerários
- Dentes Natais e Neonatais
- Raízes Supranumerárias
- Cúspides Supranumerárias
- Pérolas de Esmalte

- Fusão
- Geminação
- Concrecência
- Macrodonτία
- Taurodonτία

## **2. Anomalias dentárias hipoplasiantes**

- Agenesias (anodontia e anodontia parcial ou hipodontia)
- Microdonτία
- Hipoplasia de Esmalte (adquirida e congênita)
- Hipoplasias Dentinárias (dentinogênese imperfeita, displasia dentinária)
- Odontodisplasia Regional

## **3. Anomalias dentárias heterotópicas**

- Vestíbulo e Língua –versão
- Giroversão
- Transposição
- Transmigração
- Dente Invaginado
- Dilaceração
- Dentes retidos

Dados epidemiológicos sugerem que indivíduos com FL/PNS apresentam maior prevalência de anomalias dentárias do que indivíduos sem fissuras<sup>10-20</sup>.

A seguir serão descritas as anomalias dentárias mais frequentes em indivíduos com fissuras orais isoladas e abordadas as suas definições e prevalência na população em geral.

### **2.4.1 Anomalias dentárias de número**

As anomalias de número são alterações nas fases precoces da odontogênese, ou seja, nas fases de iniciação e proliferações celular. Vários termos são usados na literatura para descrever anomalias dentárias numéricas. Agenesia dental e hipodontia são termos apropriados para significar a ausência congênita de um ou até seis dentes permanentes e/ou decíduos. A terminologia oligodontia é definida como a ausência congênita de seis ou mais dentes, excluindo-se os terceiros molares. Encontra-se também o termo anodontia parcial, com significado análogo à hipodontia<sup>45</sup>.

A ausência congênita de dentes é a anormalidade de desenvolvimento mais comum encontrada na população humana. Enquanto muito progresso tem ocorrido no sentido de entender as bases de desenvolvimento para a formação dentária, as bases etiológicas para a ocorrência da agenesia são ainda pouco conhecidas<sup>47</sup>.

No Brasil, a prevalência de agenesia dentária varia de 1,1% a 14,2%<sup>48</sup>. Watanabe *et al.* (1997)<sup>49</sup>, em um estudo que utilizou radiografias panorâmicas de 5.353 pacientes, encontraram prevalência de 1,57%. Com o mesmo método de diagnóstico, Antoniazzi *et al.* (1999)<sup>50</sup> observaram prevalência de 1,75%. Alguns estudos sugerem que as mulheres são mais afetadas pela agenesia do que os homens<sup>51,52</sup>.

Estudos epidemiológicos populacionais têm demonstrado que a prevalência da agenesia não sindrômica difere entre grupos étnicos, entre as dentições decídua e permanente e entre os grupos dentários, sendo que a ocorrência geralmente é maior na segunda dentição do que na primeira<sup>53</sup>. Quanto ao grupo étnico, Muller *et al.* (1970)<sup>54</sup> verificaram maior número de casos de agenesia dentária em asiáticos, especialmente nos japoneses, seguidos por caucasianos e afrodescendentes. Freitas *et al.* (1991)<sup>55</sup>, em levantamento com 357 crianças nipo-brasileiras, relataram prevalência de 16,16% de agenesia dentária.

Na dentição decídua, a prevalência varia entre 0,5% a 2,4%, sendo os incisivos inferiores os dentes mais acometidos<sup>56,57</sup>. Em relação à dentição permanente, Mattheeuws *et al.* (2004)<sup>58</sup>, em estudo de metaanálise, identificaram que a prevalência de hipodontia, excluindo-se os terceiros molares, variou entre 0,03% a 10,1%.

Há um consenso na literatura de que o primeiro grupo de dentes mais acometido pela agenesia corresponde aos terceiros molares. O segundo tipo dentário mais acometido varia entre os segundos pré-molares inferiores<sup>59,60</sup> e os incisivos laterais superiores<sup>51,61</sup>, sendo comum a agenesia de um ou dois dentes<sup>59</sup>.

Pacientes que exibem agenesia dentária também apresentam aumento na prevalência de outras anomalias de desenvolvimento, como hipoplasia de esmalte<sup>62</sup>, alterações de forma e tamanho de incisivos laterais superiores, os chamados dentes conóides, impacção de caninos, giroversões de pré-molares e encurtamento das raízes<sup>63</sup>. Segundo Kotsomitis & Freer, (1997)<sup>64</sup> a ocorrência

de agenesia dentária é mais frequente entre familiares do que na população em geral, o que caracteriza uma hereditariedade da condição.

O segundo tipo de anomalia dentária numérica mais comum em FL/PNS se refere à hiperdontia, que indica o número aumentado de dentes, ou seja, os que excedem os 20 dentes decíduos ou os 32 permanentes. Os dentes adicionais são denominados extra ou supranumerários, e podem se desenvolver em qualquer parte da arcada dentária. É possível que resultem da contínua proliferação da lâmina dentária do dente permanente ou decíduo para formar um terceiro germe dentário<sup>22</sup>.

Os dentes supranumerários podem apresentar-se com morfologia semelhante aos dentes da região onde aparecem, também denominados de eumorfos. Podem mostrar uma forma anômala que em nada faz lembrar os dentes do grupo ao qual estão associados<sup>65</sup> ou ainda podem ser rudimentares ou pequenos<sup>66</sup>. O número e o local de aparecimento de dentes supranumerários são muito variáveis. Na dentição permanente o mais frequente é o *mesiodens*, um incisivo supranumerário superior localizado na linha média. Encontram-se também os 4º molares em ambas as arcadas<sup>67</sup>.

Os dentes supranumerários surgem, muitas vezes, associados a patologias severas, como por exemplo, a displasia cleidocraniana e a síndrome de Gardner ou ainda associados à macrodontia<sup>45</sup>. É rara a existência de múltiplos dentes supranumerários, em particular em indivíduos sem doença ou síndrome genética associada<sup>68</sup>.

Girondi *et al.* (2005)<sup>65</sup> realizaram um estudo para identificar os índices de prevalência das anomalias dentárias através da análise de radiografias panorâmicas de 533 pacientes. Na pesquisa observaram que 221 pacientes pertenciam ao gênero masculino e 312 ao feminino na faixa etária de 12 a 25 anos. Os indivíduos selecionados tinham dentição completa e as radiografias analisadas apresentavam bom padrão técnico. Após análise estatística foi encontrado índice de prevalência de 0,75% para casos de macrodontia, 2,81% para as microdontias, 1,5% para casos de taurodontia, 9,9% para as raízes fusionadas, 1,5% para casos de dente supranumerário e 31,52% para dentes não-irrompidos. Em todos os casos registrados não houve diferença estatisticamente significativa na distribuição por quadrante, arcada ou lado envolvido.

Pinheiro *et al.* (2008)<sup>69</sup> avaliaram a prevalência das anomalias dentárias de número em crianças de 06 a 16 anos de idade. Foram selecionados 402 pacientes dos quais, 186 eram do gênero masculino e 216 do gênero feminino. Todas as radiografias foram avaliadas com iluminação ideal, através de negatoscópio, com o objetivo de identificar a presença de anomalias dentárias de número nas dentições mista ou permanente. Das radiografias avaliadas, 24 (5,97%) apresentaram algum tipo de anomalia de número. Para os pacientes do gênero masculino foi identificado um percentual de 4,63% e em pacientes do gênero feminino um percentual de 4,84%. A maior prevalência de dentes ausentes, 59,37%, a saber, foi encontrada no arco superior do lado direito (28,12%). Os dentes supranumerários foram identificados, em sua maioria, também no arco superior (57,2%).

Uslu *et al.* (2009)<sup>70</sup> investigaram a prevalência de anomalias dentárias em um grupo de pacientes sob tratamento ortodôntico e que apresentavam diferentes maloclusões. Foram avaliadas 900 radiografias panorâmicas. Em 40,3% da amostra foram encontrados pelo menos um tipo de anomalia dentária. A agenesia foi a anomalia mais comum e representou 21,6% dos resultados, seguido por dentes evaginados (6,2%), dentes invaginados (5%) e dentes impactados (2,9%). Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre as anomalias dentárias e os tipos de maloclusões.

Borba *et al.* (2010)<sup>71</sup> verificaram a prevalência de agenesia dental através da análise de radiografias panorâmicas e relacionou-as ao gênero, localização nas arcadas e elemento dentário envolvido. Foram avaliadas 1500 radiografias panorâmicas de pacientes com faixa etária de 7 a 16 anos. Esses pacientes foram divididos em dois grupos, a saber, 750 pacientes do gênero feminino e 750 do gênero masculino e, cada grupo foi dividido em quadrantes. Naqueles do gênero feminino foi identificada prevalência de 40,10% e do gênero masculino porcentagem de 41,70%, em cerca de 308 pacientes. De acordo com os resultados encontrados, constatou-se que existe alta prevalência de agenesias, independente do gênero dos pacientes. A diferença estatística significativa encontrada foi em relação aos grupos de dentes envolvidos. Os dentes mais acometidos pelas agenesias foram os terceiros molares e os segundos pré-molares, em todos os quadrantes.



#### 2.4.2. Anomalias dentárias de tamanho

Das anomalias de tamanho, a mais frequente nos indivíduos com FL/PNS é a microdontia<sup>12,20</sup>. Os microdentes são menores do que o normal e geralmente são mais observados, na população em geral, nos incisivos laterais superiores em que a coroa dentária apresenta forma de cone ou cavilha recebendo a designação de lateral conóide<sup>45,66</sup>.

Álvares & Tavano, (2009)<sup>46</sup> dividiram a microdontia em localizada e generalizada. Observaram que a morfologia mais comum dessa anomalia é a forma conóide, cujas faces mesial e distal convergem para a face incisal. Associaram a microdontia generalizada a pacientes portadores de hipopituitarismo e pacientes com a síndrome de Down.

Garib *et al.* (2010)<sup>72</sup> descreveram que em casos de agenesia unilateral do incisivo lateral superior permanente, o dente contralateral apresentou diminuição do tamanho em aproximadamente 80% dos casos. Também foi observado que em 20% dos casos de agenesia do segundo pré-molar também acompanhava microdontia de incisivos laterais superiores. Os autores sugerem íntima associação entre estas anomalias dentárias.

Cecchi *et al.* (2003)<sup>73</sup> avaliaram a prevalência de anomalias dentárias relacionadas ao tamanho, microdontia e macrodontia, e ao número de dentes, anodontia e dentes supranumerários. Foram analisadas radiografias panorâmicas para documentação ortodôntica de pacientes na faixa etária de 8 a 20 anos na cidade do Rio de Janeiro. Observaram no gênero masculino 42,67% de microdontia e 57,33% no gênero feminino. A prevalência desta anomalia na amostra foi de 7,54%. Em relação a idade, houve ocorrência em todas faixas etárias estudadas. Os dentes mais envolvidos foram os 22 (23,21%), 18 e 12 (22,32%), 28 (17,86) e 48 (6,25%), com predileção para a maxila com 91,07% em relação à mandíbula, com apenas 8,93%. Em relação à macrodontia, observaram 11 macrodentes em 7 pacientes, sendo 42,86% no gênero masculino e 57,14% no feminino. A prevalência desta anomalia na amostra foi de 0,70%. De acordo com a idade, os casos de macrodontia ocorreram na faixa etária de 15 a 17 anos e os dentes mais envolvidos por esta anomalia foram as unidades 38 e 48 (45,45%) e 11 (9,09%), com predileção pela mandíbula com 10 casos (90,91%). Em relação à maxila, foi observado apenas um caso (9,09%). Para a anodontia, os resultados foram em relação aos dentes 18 (18,37%), 48 (16,58%), 28 e 38 (14,890%), 35 (7,40%), 45 (6,38%), 12 e 22 (3,83%) e 15 e 25 (2,55%). Quanto à localização, em 52,04% da amostra ocorreram na mandíbula e 47,96% na maxila.

Para os dentes supranumerários, os resultados foram 48 casos em 35 pacientes com 65,71% no gênero masculino e 34,29% no feminino. A prevalência desta anomalia na amostra correspondeu a 3,52%. Os dentes supranumerários mais envolvidos estavam localizados nas regiões dos dentes 11 (22,92%), com predileção para a maxila com 64,58% casos e mandíbula com 35,42%.

#### 2.4.3. Anomalias dentárias de forma

Nos pacientes com FL/PNS, as anomalias de forma descritas na literatura correspondem a taurodontia<sup>12,16</sup>. Segundo Baharte *et al.* (2009)<sup>74</sup> o taurodontismo pode ser definido como uma mudança na forma do dente causada pela falha da bainha epitelial de Hertwig, formando os traços característicos de uma câmara pulpar alargada em direção ao ápice do dente, com descolamento apical do assoalho pulpar e sem constrição ao nível da junção cimento-esmalte, o que resulta em diminuição do tamanho das raízes.

O termo taurodontia foi sugerido por Keith em 1913, e a palavra *tauros*, em latim, significa búfalo, e *dontos*, em grego corresponde a dente. Este nome foi dado em função de sua similar aparência com os de ruminantes<sup>74</sup>. A taurodontia é uma anomalia rara que acomete os dentes multirradiculares, entretanto pode ser encontrada em pré- molares e incisivos. A distância da furca até a junção cimento- esmalte é maior do que a distância cérvico- oclusal, logo as raízes são curtas, cônicas ou sem forma. A câmara pulpar, devido a seu alargamento, fica com uma forma mais quadrangular, com as paredes mesiais e distais mais estreitas. Já que as coroas não apresentam forma anormal, só pode ser diagnosticado radiograficamente<sup>45,66</sup>.

A prevalência da taurodontia varia entre 0,3% a 11,3% em populações adultas. É mais evidente em determinados grupos étnicos, como esquimós, aleútes, índios americanos, israelenses, americanos brancos e negros e caucasianos. Pode ser uni ou bilateral e o envolvimento de um único dente não é raro. A dentição permanente e o arco inferior são os mais afetados e o grau tende a aumentar do primeiro ao terceiro molar<sup>75</sup>.

Embora a taurodontia seja uma condição rara, é importante que o cirurgião-dentista saiba reconhecer e diagnosticar através das tomadas radiográficas, uma vez que esta anomalia pode ser confundida com alterações sistêmicas que alargam a câmara pulpar, como por exemplo,

hipofosfatase, deficiência de vitamina D, hipoparatiroidismo, com estágios iniciais de dentinogênese imperfeita e com molares em rizogênese incompleta<sup>75</sup>.

Uma outra anomalia de forma, trata-se da dilaceração, que é definida como uma curvatura ou angulação acentuada das raízes dentárias, cuja causa tem sido associada a trauma durante o desenvolvimento radicular. A movimentação da coroa, ou da coroa e parte da raiz do remanescente radicular em desenvolvimento, pode resultar em angulação acentuada depois do completo desenvolvimento dentário. Acredita-se que fatores hereditários podem estar envolvidos em um pequeno número de casos<sup>66</sup>.

A dilaceração radicular apical afeta aproximadamente 1 a 4,9% de todos os dentes permanentes, com maior frequência em indivíduos do sexo feminino. Pode, ocasionalmente, envolver dentes decíduos<sup>76</sup>.

De acordo com Silva Filho *et al.*, (1997)<sup>77</sup> os incisivos centrais superiores permanentes são os mais afetados (70,6%), seguido pelos laterais (20,6%) e os incisivos inferiores (8,8%). Erlich *et al.* (2001)<sup>76</sup>, ao examinar todos os dentes permanentes com exceção dos terceiros molares, encontraram os incisivos laterais superiores permanentes como unidades mais afetadas, seguidos pelos segundos pré-molares superiores e primeiros pré-molares inferiores.

Silva *et al.* 2012<sup>78</sup> estudaram a prevalência da dilaceração radicular em incisivos permanentes, cuja análise em radiografias odontológicas totalizou 3.948 dentes examinados. Cada unidade dentária foi avaliada segundo a ocorrência de dilaceração radicular, tipo, terço radicular em que se encontrava a anomalia e a direção da raiz. A angulação formada pelo desvio da raiz em relação ao longo eixo do dente foi obtida por meio de um diagrama impresso em acetato transparente, colocado sobre a radiografia. A prevalência da dilaceração radicular foi de 1,03%, sendo maior no sexo masculino. Os incisivos laterais superiores foram os dentes mais acometidos (78%). Contrapondo-se a esses resultados, Erlich *et al.* (2001)<sup>76</sup> e Vicci & Capeloza, (2002)<sup>79</sup> informam que esta anomalia ocorre com maior frequência em mulheres. No trabalho de Silva *et al.* (2012)<sup>78</sup> o tipo de dilaceração radicular mais prevalente foi a discreta, com maior ocorrência em 90,2% dos casos. Os autores ressaltaram a importância da realização prévia de exame radiográfico de diagnóstico ao planejar tratamento em dentes permanentes anteriores.

#### 2.4.4. Anomalias dentárias heterotópicas

Segundo Álvares & Tavano, (2009)<sup>46</sup> os dentes impactados e as giroversões são consideradas alterações dentárias heterotópicas. Existe grande variedade de terminologias para designar os dentes impactados, e, dentre elas os termos mais utilizados são dente retido, dente incluso ou semi-incluso, dente mal posicionado e dente não erupcionado.

A erupção é um processo contínuo de movimento de um dente, do local do seu desenvolvimento até sua localização funcional, e quando os dentes cessam esse processo, antes de erupcionarem, são considerados impactados. Podem estar obstruídos por uma barreira física, e então serem denominados impactados, ou mostrar falta de força eruptiva, e assim serem chamados de inclusos<sup>45</sup>. Segundo Petterson, (2008)<sup>80</sup> para o dente ser considerado impactado, deve permanecer nessa condição por toda a vida do paciente, a menos que seja removido cirurgicamente.

Os dentes impactados que ocorrem com mais frequência são os terceiros molares inferiores e caninos superiores<sup>80,81,82</sup>. Os pré-molares, caninos inferiores e segundos molares também são envolvidos<sup>66</sup>. A prevalência de caninos superiores impactados na população é de 1 a 2% mas também pode chegar a 3%<sup>81,83</sup>. Além disso a impactação é mais frequente por palatina do que por vestibular, com variação de 2:1 a 9:12. É raro observar impactação de incisivos e primeiros molares<sup>80,81,82</sup>.

Sobre a denominação dente incluso aplica-se o termo intra-ósseo quando a unidade estiver no interior do osso, submucosa quando recoberto por fibromucosa e semi-incluso quando o dente ultrapassou a camada fibromucosa, porém não terminou sua erupção<sup>84</sup>.

## 2.5. Etiologia das fissuras labiais e /ou palatinas

A etiopatogenia das FL/PNS permanece incerta por ser difícil determinar o exato momento e a razão precisa pela qual não houve coalescência dos processos que dão origem a face. História familiar prévia é relativamente comum para as FL/PNS, embora um padrão clássico de herança mendeliana não seja sempre facilmente definível<sup>85</sup>.

Dados experimentais e epidemiológicos sugerem uma significativa contribuição ambiental na etiologia das fissuras orais. Fatores ambientais como idade materna avançada, consanguinidade, consumo de bebidas alcoólicas e tabagismo durante a gestação, presença de doenças sistêmicas, uso de medicamentos na gestação e avitaminose, particularmente durante o primeiro trimestre de gestação podem estar relacionados na etiologia das FL/PNS<sup>8,85</sup>. Apesar das consideráveis controvérsias existentes na literatura sobre a etiologia das FL/PNS, é aceito que elas representam uma condição multifatorial, e resultado da associação de fatores genéticos e ambientais, embora ainda se conheça pouco sobre a exata participação de cada um dos fatores já descritos<sup>85</sup>.

Atualmente, muitos estudos que investigam a etiopatogenia das FL/PNS buscam determinar o papel de variantes polimórficas (SNPs – Single Nucleotide Polymorphisms) dos genes associados às vias de sinalização celular que participam da formação do lábio e/ou palato, bem como o papel dos fatores ambientais na modulação da expressão e função desses genes<sup>86,87</sup>.

## 2.6. Dados epidemiológicos

A prevalência das FL/PNS não é conhecida em todas as regiões do mundo, porém, os estudos disponíveis indicam que esta malformação afeta aproximadamente 1 em cada 500 a 2000 nascidos vivos, e varia de acordo com a origem geográfica, grupo étnico, gênero e do status socioeconômico da população estudada<sup>88</sup>. Entre os diferentes grupos populacionais, observa-se menor prevalência entre africanos e seus descendentes, seguida pelos europeus e uma alta prevalência entre chineses, japoneses e ameríndios<sup>89</sup>. O tipo de fissura também apresenta distribuição distinta entre as populações. A frequência de FLP é maior em algumas regiões da América Latina e Ásia, a exemplo da China e Japão, e menor em Israel, África do Sul e sul da Europa<sup>3</sup>.

Informações epidemiológicas provenientes de diversas populações mostram que as incidências das FL e FLP são maiores do que as das FP<sup>5,90,91</sup> e que o gênero masculino é o mais acometido numa proporção de dois homens para cada mulher<sup>92,93,94</sup>. A proporção entre os gêneros parece variar com a gravidade da fissura, presença de malformações adicionais, número de irmãos afetados na família, origem étnica e possivelmente idade dos pais<sup>95</sup>. A FP apresenta prevalência de 1:1.500-2.000 nos nascidos vivos com relação de 0,73:1 entre homens e mulheres caucasianas. Quanto à lateralidade, as fissuras unilaterais são mais comuns do que as bilaterais, sendo o lado esquerdo mais afetado<sup>96,97</sup>.

Na América do Sul, estudos encontraram prevalência aproximada de 1,1 casos de FL/PNS para cada 1.000 crianças nascidas vivas<sup>25</sup>. As pesquisas que analisaram a frequência das FL/PNS na população brasileira são escassas. A estimativa de nascidos com FL/PNS nessa população varia de 0,28 a 1,54 para cada 1.000 nascimentos<sup>5,7</sup>.

Loffredo *et al.* (2001)<sup>4</sup> realizaram um estudo no Hospital para Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo, conhecido como Centrinho, em Bauru-SP durante 20 anos. Os autores demonstraram prevalência de 0,19 casos de fissuras labiopalatinas para cada 1.000 nascidos vivos. Posteriormente, Freitas *et al.* (2004)<sup>98</sup> em estudo neste mesmo Centro encontraram maior frequência das FLP e predomínio do gênero masculino. Quanto ao tipo de fissura e gênero, houve maior número de casos em mulheres portadoras de FP isoladas. Um estudo conduzido no município de Campos dos Goyatazes-RJ mostrou prevalência de 1,35 casos de FL/PNS para cada 1.000 nativos<sup>6</sup>.

Rodrigues *et al.* (2009)<sup>7</sup> relataram 5.764 novos casos de fissuras labiopalatinas em várias regiões do Brasil e encontraram prevalência estimada de 0,36/1.000 casos em período de 5 anos, com uma proporção de 1,6 homens para cada mulher. Outro estudo conduzido em Alfenas, Minas Gerais, objetivou analisar a prevalência de FL/PNS em relação ao número de nascidos vivos com e sem FL/PNS na região sul do Estado. Observou-se prevalência de 1,46 casos de FL/PNS para cada 1.000 nativos, com maior frequência em crianças caucasianas do gênero masculino<sup>5</sup>. O segundo estudo realizado na mesma cidade mostrou maior frequência de FLP (39,68%), seguida por FL (38,09%) e FP (22,23%)<sup>93</sup>.

## 2.7. Anomalias dentárias nas fissuras labiais e/ou palatinas não- síndrômicas

A compreensão da etiologia genética das FL/PNS tem sido baseada na noção de que o indivíduo apresenta ou não a fenda. No entanto, embora a presença desta malformação seja inconfundível, evidências recentes demonstram que o seu fenótipo pode ser mais complexo do que se presume e ser caracterizado por uma variedade de marcadores clínicos associados. Nesse contexto, tem sido demonstrado, em diferentes populações, que as anomalias dentárias em áreas não acometidas pelas fendas são mais frequentes em pacientes com FL/PNS do que na população em geral<sup>10-20</sup>. Sob essa perspectiva, os estudos propõem que tais alterações possam servir como marcadores na definição de subfenótipos de FL/PNS<sup>12,15</sup>. Alguns autores ainda sugerem que a gravidade das anomalias dentárias parece estar diretamente relacionada à extensão da fissura<sup>21-23</sup>.

Do ponto de vista embriológico, a formação dos germes dentários e dos processos faciais, seguem eventos genéticos e celulares que se inter-relacionam no tempo e na posição anatômica ao desenvolvimento das fissuras labiopalatinas. A ocorrência de alterações dentárias está diretamente relacionada à formação da pré-maxila, maxila e lâminas dentárias<sup>99</sup>. Por volta do 38º dia de gestação, a união dos processos frontonasal, maxilar e mandibular está completa e há evidências de centros de crescimento odontogênico específicos para os incisivos centrais decíduos e seus sucessores permanentes. As fissuras de lábio ocorrem entre a 4ª e a 7ª semana e as de palato entre a 8ª e 12ª semana de vida intrauterina<sup>100</sup>.

A anomalia mais identificada em indivíduos fissurados é a agenesia, cujos dentes mais acometidos são os incisivos laterais, em área de fissura ou em região contralateral, e os pré-molares superiores e inferiores<sup>10,14,15</sup>. Evidências apontam que a frequência aumentada de agenesia nos indivíduos com FL/PNS pode também ser atribuída a correções cirúrgicas realizadas em idades precoces<sup>20</sup>.

Dentes supranumerários representam a segunda anomalia dentária mais frequente em nos indivíduos com FL/PNS. São mais comuns na maxila e em dentição permanente e podem causar alterações como diastema, desvio da erupção e impactação dental<sup>14</sup>.

A microdontia, dente ectópico, giroversão, taurodontismo, impactação dental, hipoplasia de esmalte, dentes natais e dentes neonatais também tem sido associado às fissuras

orofaciais<sup>12,15,16,101,102</sup>. A maioria dos estudos sugere que alterações dentais compartilham a mesma base genética das fissuras e podem representar microformas ou subfenótipos de FL/PNS<sup>103,12,15</sup>.

Em relação ao tipo de fissura, maiores frequências de anomalias dentárias simples e múltiplas são demonstradas nas FL/P comparadas com os grupos de FL ou FP<sup>10,12,21,22,23,104</sup>. Esses resultados se justificam já que durante a formação do lábio há menor envolvimento de tecido ósseo e também menor quantidade de tecido ectomesenquimal deficiente. Como consequência, haverá indução reduzida de alterações durante o desenvolvimento dental<sup>23</sup>.

Letra *et al.* (2007)<sup>12</sup> observaram em pacientes com FL/P e FP número significativamente maior de anomalias dentais do que aqueles com FL. Já o estudo de Menezes & Vieira, 2008<sup>15</sup>, cuja avaliação foi limitada às anomalias dentárias fora da área fissurada, os resultados são contrários. Indivíduos com FP foram mais afetados por anomalias dentais do que àqueles com FL e FLP. Estes resultados sugerem que pode não existir uma relação direta entre o número de anomalias dentais e a extensão da fissura.

Takahama e Ayama, (1982)<sup>105</sup> investigaram a incidência da impactação do canino superior permanente e a possibilidade desta anomalia ser uma microforma de fissuras de lábio e palato. A amostra compreendeu 3367 pais e 2000 mil pacientes ortodônticos, os quais foram divididos em um grupo constituído por 2.959 pais de crianças sem fissuras labiopalatinas e um segundo com 408 pais de indivíduos com fissuras labiopalatinas. A presença ou ausência do canino impactado foi avaliada a partir de exames radiográficos e observações de modelos de estudo. Os resultados demonstraram 1,83% de pais de fissurados com impactação canina, enquanto no grupo controle esta porcentagem foi de 0,54%. Os autores concluíram que maior impactação do canino superior permanente no grupo dos pais de indivíduos com fissuras labiopalatinas pode indicar que esta anomalia é uma microforma de fissura de lábio e palato.

Ao considerar que indivíduos com fissuras de lábio e/ou palato exibem uma maior incidência de anomalias dentárias comparado à população geral, Menezes e Vieira, (2008)<sup>15</sup> desenvolveram um estudo com amostra de 146 indivíduos fissurados com o objetivo de definir subfenótipos para fissuras orais baseado no desenvolvimento e nas anomalias dentárias que ocorrem dentro e fora da área da fissura. As anomalias dentárias investigadas foram agenesia, dentes supranumerários, impactação, transposição dental e anomalias estruturais. Do total dos



indivíduos analisados, 32,19% apresentaram pelo menos uma anomalia dental fora da região da fenda alveolar. Os indivíduos com fissuras completas apresentaram maior frequência de anomalias dentárias do que os indivíduos com fissuras incompletas. Aqueles com fissuras palatinas foram mais acometidos por anomalias dentárias do que os indivíduos com fissuras labiopalatinas. A agenesia foi a mais frequente nesta investigação e acometeu 26,71% dos indivíduos. Dos indivíduos com FL/P unilateral, 12,5% apresentaram anomalias dentais afetando o incisivo lateral superior no segmento não fissurado. Dessa maneira foi sugerido que trabalhos futuros incluam uma descrição dentária completa para auxiliar a definição dos subfenótipos das fissuras orais.

Em outro estudo, com amostra de 278 pacientes fissurados observou-se que 77% apresentaram agenesias, com exceção dos terceiros molares. A prevalência para a agenesia de incisivos laterais superiores foi de 74% e 21% para o segundo pré-molar superior. Em relação aos dentes, os incisivos laterais superiores apresentaram prevalência de 79,35%, seguida dos segundos pré-molares com 20,65%. Dos incisivos laterais ausentes, 96,28% estavam do lado da fissura, assim como os segundos pré-molares superiores (74,47%)<sup>10</sup>.

Lourenço *et al.* (2003)<sup>106</sup> confirmaram que a agenesia do incisivo lateral na região de fissura foi observada em 49,8% dos 203 pacientes investigados. O incisivo contralateral estava ausente em 10,9%. Fora da área de fissura, a ausência mais significativa foi a do segundo pré-molar superior, seguida pelos 2º pré-molares inferiores e 1º pré-molares inferiores. Houve diferença estatisticamente significativa quanto à taxa de agenesia do incisivo lateral permanente nos fissurados em relação aos não fissurados.

Tratando-se da população brasileira, Paranaíba *et al.* (2013)<sup>20</sup>, ao investigarem a prevalência de anomalias dentárias em fissurados atendidos em um Centro de Reabilitação em Anomalias Craniofaciais na Universidade de Alfenas, demonstraram que os indivíduos com FL foram significativamente menos afetados por anomalias dentais em relação aos indivíduos com FLP ou FP. Foram analisados 296 prontuários com documentação radiográfica e fotográfica completa e as anomalias dentárias foram observadas em 57,7% dos pacientes com FL/PNS. A giroversão foi mais frequente (31,3%), seguida da agenesia (23,7%) e apinhamento dental (15,1%). Os dentes impactados corresponderam a 8,8% de todas as anomalias, microdontia a 6,7% e taurodontia a 4,3%. Hipoplasia de esmalte, dentes ectópicos e dentes supranumerários representaram 4,1%, 3,1% e 2,6%, respectivamente. De forma geral, os dentes mais afetados

foram os incisivos superiores (21,9%), com destaque para o incisivo lateral direito, seguidos dos caninos inferiores (15,6%), caninos superiores (7,8%), molares superiores (6,3%), molares inferiores (6,1%) e incisivos inferiores (3,4%). A agenesia dentária foi a única anomalia que apresentou diferença significativa na distribuição entre os tipos de fissura. O risco de ocorrência desta anomalia em um paciente com FLP foi 5,4 maior do que um paciente com FL (IC: 1,87–15,79). Já um indivíduo portador de FP apresentou risco de 6,7 maior do que um indivíduo com FL (IC: 2,08 – 21,57). De maneira geral, todas as anomalias dentárias investigadas neste estudo apresentaram maior frequência nas FL/PNS em relação à população não fissurada. Os autores não concordam com estudos que correlacionam o número de anomalias dentárias com a extensão da fissura e enfatizam que esta correlação é controversa e que mais estudos são necessários para avaliar esta variável.

Da Silva *et al.* (2008)<sup>14</sup> avaliaram do ponto de vista radiográfico a prevalência de anomalias dentárias de número em pacientes com fissura labial bilateral completa e incompleta e compararam a prevalência das anomalias entre os gêneros e os tipos de fissuras. A amostra compreendeu 150 radiografias panorâmicas do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo, Bauru. Os resultados demonstraram que no gênero masculino 48,7% dos indivíduos apresentaram FLP completa e 51,2% FLP incompleta. No gênero feminino, 57,1% tinham fissura completa e 42,8% fissura incompleta. A prevalência de hipodontia no gênero feminino foi de 32,5% em relação a FL completa e 26,6% para FL incompleta. No gênero masculino, a hipodontia ocorreu em 30,7% na FL completa e 26,8% na FL incompleta. Quanto aos dentes supranumerários, a prevalência para o sexo masculino foi de 28,2% na FL completa e 29,2% para FL incompleta. No gênero feminino a frequência desta anomalia foi significativamente menor na FL completa (17,5%) do que na FL incompleta (46,6%). Os resultados sugerem que a prevalência de hipodontia é maior em indivíduos com fissura completa de lábio, e a prevalência de dentes supranumerários em pacientes com fissura labial incompleta. Segundo os autores em indivíduos com fendas incompletas o processo alveolar pode estar ou não pouco afetado pela fissura, e isso permite, como consequência, o desenvolvimento do incisivo lateral. Por outro lado, em fissuras completas, o defeito provoca perda local da estrutura óssea causando prejuízo no desenvolvimento dentário. Neste estudo, o incisivo lateral superior foi o dente mais afetado pela hipodontia, e corrobora com estudos anteriores<sup>10,100,107</sup>.

### **3. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

As FL/PNS e as anomalias dentárias apresentam etiologia multifatorial. Muito se tem estudado a respeito da ligação entre estas estruturas, uma vez que alterações dentárias são frequentes em indivíduos fissurados na área acometida pela fissura e, principalmente, fora dela. A anomalia dentária mais comum encontrada em estudos epidemiológicos corresponde à agenesia dentária. Outras anomalias relatadas incluem dentes supranumerários, microdontia, dente ectópico, dente impactado, giroversão e também hipoplasias de esmalte. Segundo a literatura, a maioria destas alterações dentárias apresenta prevalência superior à população não fissurada. Apesar de muitos estudos sugerirem que a frequência das anomalias dentárias está diretamente relacionada à extensão das fissuras, pesquisa recente com a população brasileira contesta esta hipótese.

**REFERÊNCIAS (R)**

1. 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(1): 73-81.
2. Meng L, Bian Z, Torensma R, Von den Hoff JW. Biological Mechanisms in palatogenesis and cleft palate. *J Dent Res.* 2009; 88(1): 22-23.
3. Dixon MJ, Marazita ML, Beaty TH, Murray JC. Cleft lip and palate: understanding genetic and environmental influences. *Nat Rev Genet.* 2011; 12:167-178.
4. Loffredo LCM, Freitas JAS, Grigolli AAG. Prevalence of oral clefts from 1975 to 1994, Brazil. *Rev Saúde Pública.* 2001; 35(6):571-5.
5. Martelli-Júnior H, Orsi Júnior J, Chaves MR, Barros LM, Bonan PRF, Freitas JA. Estudo epidemiológico das fissuras labiais e palatais em Alfenas - Minas Gerais - de 1986 a 1998. *RPG.* 2006; 13(1):31-35.
6. Nunes LMN, Queluz DP, Pereira AC. Prevalência de fissuras labiopalatais no município de Campos dos Goytacazes-RJ, 1999-2004/ Prevalence of oral cleft in Campos dos Goytacazes-RJ, 1999-2004. *Ver Bras Epidemiol.* 2007; 10(1):109-116.
7. Rodrigues K, Sena MF, Roncalli AG, Ferreira MA. Prevalence of orofacial clefts and social factors in Brazil. *Braz Oral Res.* 2009; 23(1):38-42.
8. Mossey PA, Little J, Munger RG, Dixon MJ, Shaw WC. Cleft lip and palate. *Lancet.* 2009; 374(9703): 1773-85.
9. Christensen K, Juel K, Herskind AM, Murray JC. Long term follow up study of survival associated with cleft lip and palate at birth. *BMJ.* 2004; 328: 1405.
10. Shapira Y, Lubit E, Kuftinec MM. Hypodontia in children with various types of clefts. *Angle Orthod.* 2000; 70(1):16-21.
11. Ribeiro LL, Teixeira Das Neves L, Costa B, Ribeiro Gomide M. Dental anomalies of the permanent lateral incisors and prevalence of hypodontia outside the cleft area in complete unilateral cleft lip and palate. *Cleft Palate Craniofac J.* 2003; 40:172-175
12. Letra A, Menezes R, Granjeiro JM, Vieira AR. Defining subphenotypes for oral clefts based on dental development. *Journal of Dental Research.* 2007; 86(10): 986-91.
13. Dewinter G, Quirynen M, Heidbuchel K, Verdonk A, Willems G. Dental abnormalities, bone graft quality, and periodontal conditions in patients with unilateral cleft lip and palate at different phases of orthodontic treatment. *Cleft Palate Craniofac J.* 2003; 40(4): 343-50.
14. da Silva AP, Costa B, de Carvalho Carrara CF. Dental anomalies of number in the permanent dentition of patients with bilateral cleft lip: radiographic study. *Cleft Palate Craniofac J.* 2008; 45:(5): 473-6.

15. Menezes R, Vieira AR. Dental anomalies as part of the cleft spectrum. *Cleft Palate Craniofac J.* 2008; 45(4): 414-9.
16. K uchler E, Motta L, Vieira A, Granjeiro J. Side of dental anomalies and taurodontism as potential clinical markers for cleft subphenotypes. *Cleft Palate Craniofac J.* 2010; 19.
17. Tereza GPG, Carrara CFC, Costa B. Tooth Abnormalities of Number and Position in the Permanent Dentition of Patients with Complete Bilateral Cleft Lip and Palate. *Cleft Palate Craniofac J.* 2010; 47(3): 247-52.
18. Akcam MO, Evirgen S, Uslu O, Memikođlu UT. Dental anomalies in individuals with cleft lip and/or palate. *Eur J Orthod.* 2010; 32(2): 207-13.
19. Qureshi WQ, Beiraghi S, Leon-Salazar W. Dental Anomalies Associated With Unilateral and Bilateral Cleft Lip and Palate. *Journal of Dentistry for Children.* 2012; 79 (2): 69-73
20. Paranaíba LMR. Avalia o de Polimorfismos G nicos e Frequencia de anomalias dentais em Pacientes com Fissura Labial e/ou Palatina Não-Sindrômica. [tese]. Piracicaba: Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual de Campinas; 2010. 106p. Doutorado em Estomatopatologia. Disponível em <http://www.bibliotecadigital.unicamp.br/>.
21. Eerens K, Vlietinck R, Heidbuchel K, Van Olmen A, Derom C, Willems G *et al.* Hypodontia and tooth formation in groups of children with cleft, siblings without cleft, and nonrelated controls. *Cleft Palate-Craniofacial Journal.* 2001; 38:(4):374-378.
22. Slayton RL, Williams L, Murray JC, Wheeler JJ, Lidral AC, Nishimura CJ. Genetic association studies of cleft lip and/or palate with hipodontia outside the cleft region. *Cleft Palate Craniofac J.* 2003; 40(3): 274-9.
23. Aizenbud D, Camasuvi S, Peled M, Brin I. Congenitally missing teeth in the Israeli cleft population. *Cleft Palate Craniofac J.* 2005; 42(3): 314-7.
24. Stahl F, Grabowski R, Wigger K. Epidemiology of Hoffmeister’s “genetically determined predisposition to disturbed devopmente of the dentition” in patients with cleft lip and palate. *Cleft Palate Craniofac J.* 2007; 43(4):457-65.
25. Vieira AR, Romitti PA, Orioli IM, Castilla EE. Complex segregation analysis of 1,792 cleft lip and palate families in South America: 1967-1997. *Pesqui Odontol Bras.* 2003; 17(2): 161-165.
26. Thesleff I. The genetic basic of tooth development and dental defects. *Am J Med Genet. Part A.* 2006; 140:2530-45.
27. Prescott NJ, Winter RM, Malcolm S. Nonsyndromic cleft lip and palate: complex genetics and environmental effects. *Ann Hum Genet* 2001; 65:505–515.
28. Katchburian E, Arana V. *Histologia e Embriologia Oral.* Rio de Janeiro, Guanabara Koogan/Panamericana, 2012

29. Moore KL, Persaud TVN. Embriologia Clínica. 6 ed, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.
30. Sulik, KK et al. Embryo Images: Normal and Abnormal Mammalian Development. Disponível em [http://www.med.unc.edu/embryo\\_images/](http://www.med.unc.edu/embryo_images/).
31. Mooney MP, Siegel MI, Kimes KR, Todhunter J. Premaxillary development in normal and cleft palate human fetuses using three-dimensional computer reconstruction. Cleft Palate Craniofac J 1991; 28:49-53.
32. Sperber GH. Formation of the primary palate. In: Wyszynski DF. Cleft lip and palate: From origin to treatment. New York: Oxford University Press, 2002.
33. Gorlin RJ, Cohen MM, Levin LS. Syndromes of the Head and Neck. 4ded. Oxford University Press, New York, 2001
34. Marazita ML, Mooney MP. Current concepts in the embryology and genetics of cleft lip and cleft palate. Clin Plastic Surg 2004; 31:125-140.
35. Poerner F. Estudos genéticos em pares de irmãos portadores de fissura labiopalatina. Tese, Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo-USP-SP; 2005.
36. McDonald RE, Avery DR. Odontopediatria. 7.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2001.
37. Thesleff I. Genetic basis of tooth development and dental defects. Acta Odontol Scand. 2000; 58(5):191-4. Review
38. Thesleff I, Vaahtokari A, Partanen AM. Regulation of organogenesis. Common molecular mechanisms regulating the development of teeth and other organs. Int. J. Dev. Biol. 1995; 39:35-50.
39. Murray JC, Schutte BC. Cleft palate: players, pathways, and pursuits. J Clin Invest. 2004; 113(12):1676-1678.
40. Spina V, Psillakis JM, Lapa FS, Ferreira MC. Classificação das fissuras lábio-palatinas: sugestão de modificação. Ver Hosp Clin Fac Med S Paulo 1972; 27:56
41. Capellozza FL, Silva Filho OG. Fissuras Lábio-Palatais. Ortodontia para a Fonoaudiologia. São Paulo. Ed. Lovise, cap. 12, p. 195-232, 1994
42. Silva Filho OG, Ferrari Júnior FM, Rocha DL, Freitas JAS. Classificação das fissuras lábio-palatais: breve histórico, considerações clínicas e sugestão de modificação. Ver Bras Cir 1992; 82(2):59-65.
43. Trindade IEK, Silva Filho OG. Fissuras lábiopalatinas: uma abordagem interdisciplinar. São Paulo: Editora Santos; 2007.
44. Aizenbud D, Coval M, Hazan-Molina H, Harari D. Isolated soft tissue cleft lip: epidemiology and associated dental anomalies. Oral Dis. 2010;26.

45. Neville BW, et. al. *Patologia Oral e Maxilofacial*. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012.
46. Alvares LC, Tavano O. *Curso de radiologia em odontologia*. 4. ed. São Paulo: Santos; 2009
47. Couborne MT. Familial human hipodontia – is it all in the genes? *Br Dent J*. 2007; 25(4): 2003-8. Review.
48. Rocha NMO, Rocha LVA, Martins DS, Caires JW. Estudo da prevalência de agenesias dentárias: Estudo em um grupo de crianças de Santa Maria –RS. *Rev Gaúcha Odontol*. 1983; 31(1):84-86.
49. Watanabe PCA, Souza JG, Almeida SM, Montebelo Filho A. Estudo radiográfico (ortopantomográfico) de incidência das anomalias dentais de número na região de Piracicaba – SP. *Robrac*. 1997; 6(21):32-35.
50. Antoniazzi MCC, Castilho JCM, Moraes LC, Medici Filho E. Estudo da prevalência de anodontia de incisivos laterais e segundos pré-molares em leucodermas brasileiros, pelo método radiográfico. *RevOdontol UNESP*. 1999; 28(1):177-185.
51. Ciamponi AL, Frassei VAS. Anodontias parciais congênitas de dentes permanentes em crianças residentes na cidade de São Paulo. *Rev Pós-Grad USP*. 1999; 6(3):213-7.
52. Graber LG. Congenital absence of the teeth: a review with emphasis in inheritance patterns. *J Am Dent Assoc*. 1978; 96(2):266-75.
53. Art S. Pirinen S. Hypodontia. *Orphanet Encyclopedia*. 2003: <https://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-hypodontia.pdf>
54. Muller TP, Hill IN, Petersen AC, Blayney JR. A survey of congenitally missing permanent teeth. *J Am Dent Assoc, Chicago*. 1970;81(1):101-107.
55. Freitas, JAS, Alvares LC, Freitas SMZ, Kawauchi MY. Aspectos da dentição permanente em crianças nipo-brasileiras. *Ortodontia*. 1991; 24(4):14-24.
56. Granhen H, Granath LE. Numerical variation in primary dentition and their correlation with the permanent dentition. *Odontol Revy*. 1961; 12:348-357.
57. Yonezu T, Hayashi Y, Sasaki J, Machida Y. Prevalence of congenital dental anomalies of the deciduous dentition in Japanese children. *Bull Tokyo Dent Coll*. 1997; 38(1):27-32.
58. Mattheeuws N, Dermaut L, Martens G. Has hypodontia increased in Caucasians during the 20th century? A meta-analysis. *Eur J Orthod*. 2004; 26(1):99-103.
59. Backan B, Wahlin YB. Variations in number and morphology of permanent teeth in 7-year-old Swedish children. In *J Paediatr Den*. 2001; 11:11-7.
60. Endo T, Ozoe R, Kubota M, Akiyama M, Shimooka S. A survey of hypodontia in Japanese orthodontic patients. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2006; 129-35.

61. Meza RS. Radiographic assessment of congenitally missing teeth in orthodontic patient. *Int J Paediatr Dent.* 2003; 13:112-3.
62. Ahmad I. Geometric considerations in anterior dental aesthetics: restorative principles. *Pract Periodontics Aesthet Dent.* 1998; 10(7):813-22.
63. Pirinen S, Kentala A, Nieminen P, Varilo T, Thesleff I, Arte S. Recessively inherited lower incisor hypodontia. *J Med Genet.* 2001; 38(8):551-556.
64. Kotsomitis N, Dunne MP, Freer TJ. A genetic etiology for some common dental anomalies: a pilot twin study. *Aust Orthod J.* 1996; 14(3):172-8.
65. Girondi JR, Fenyó-Pereira M, Campos PSF, Panella J. Estudo da prevalência das anomalias dentárias de desenvolvimento em dada população com o uso de radiografias panorâmicas. *Revista de Odontologia da Universidade Cidade de São Paulo.* 2006; 18(1):15-21.
66. Regezi JA, Ciubba JJ, Jordan RCK. *Patologia Oral: correlações clínico patológicas.* 6.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.
67. Freitas, A.; Rosa, J. E.; Souza, I. F. *Radiologia odontológica.* 5. ed. São Paulo: Artes Médicas, 2000.
68. Santos AP, Ammari MM, Moliterno LF, Júnior JC. First report of bilateral supernumerary teeth associated with both primary and permanent maxillary canines. *J Oral Sci.* 2009; 51:145-50.
69. Pinheiro CC, Tostes MA, Pinheiro A.R. Prevalência de anomalia dentária de número em pacientes submetidos a tratamento ortodôntico: um estudo radiográfico. *PesqBrásOdontopedClinIntegr.* 2008; 8(1): 47-50
70. Uslu O, Akcam O, Evirgen S, Cebeci I. Prevalence of dental anomalies in various malocclusions. *American Journal of Orthodontics and Dento facial Orthopedics.* 2009; 135(3).
71. Borba GVC, Júnior JCB, Pereira KFS, Silva PG. Levantamento da prevalência de agenesias dentais em pacientes com idade entre 7 e 16 anos. *RGO.* 2010; 58(1):35-39.
72. Garib DG, Alencar BM, Ferreira FV, Ozawa TO. Anomalias dentárias associadas: o ortodontista decodificando a genética que rege os distúrbios de desenvolvimento dentário *Dental Press J. Orthod.* 2010; 15(2):138-157.
73. Cecchi, P. Prevalência de anomalias dentárias de desenvolvimento através de radiografias panorâmicas para documentação ortodôntica de pacientes na faixa etária de 8 a 20 anos na cidade do Rio de Janeiro. [Dissertação]: Rio de Janeiro: Faculdade de Medicina, Universidade do Rio de Janeiro; 2003.
74. Bhart R, Chandra A, Tikku AP, Wadhvani KK. Taurodontism “an endodontic challenge: a case report. *J Oral Sci.* 2009; 51(3):471-4.



75. Porto MT, Souza EC, Brücker MR. Prevalência de taurodontismo em pacientes da Faculdade de Odontologia da PUCRS. *R Ci Med Boil.* 2009; 8(1):39-45.
76. Erlich T, Pereira MF, Panella J. Estudo da prevalência da dilaceração radicular, por meio de exame radiográfico periapical, numa amostra populacional da Grande São Paulo. *Rev Pós Grad.* 2001; 8(2):129-37.
77. Silva Filho OG, Dias JB, Cavassan AO, Carvalho IMM, Navarro MFL, Schuckar M. Distúrbios irruptivos na região ântero-superior: abordagem multidisciplinar. *Ver Dental Press Ortod Ortop Maxilar.* 1997; 2(6):49-62.
78. Da Silva BF, Costa LED, Beltrão RV, Rodrigues TL, Farias RL, Beltrão RTS. Prevalence assessment of root dilaceration in permanent incisors. *Dental Press J Orthod.* 2012; 17(6):97-102.
79. Vicci JG, Capellozza ALA. Incidência de lesões dentárias e ósseas evidenciadas através de radiografia panorâmica. *Ver Fac Odontol Lins.* 2002; 14(2):43-6.
80. Peterson LJ. *Cirurgia oral e maxilofacial contemporânea.* 4ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2008:217-8.
81. Al-Nimri K, Gharaibeh T. Space conditions and dental and occlusal features in patients with palatally impacted maxillary canines: an aetiological study. *Eur J Orthod.* 2005; 27(5):461-5.
82. Zuccati G, Ghobadlu J, Nieri M, Clauser C. Factors associated with the duration of forced eruption of impacted maxillary canines: a retrospective study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2006; 130(3): 349-56.
83. Richardson G, Russell KA. A review of impacted permanent maxillary cuspids-diagnosis and prevention. *J Can Dent Assoc.* 2000; 66(9): 497-501.
84. Graziani, M. *Cirurgia Buço-Maxilo-Facial,* 7ª. ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1995: 717.
85. Vieira AR. Unraveling human cleft lip and palate research. *J Dent Res.* 2008; 87(2): 119-25.
86. Scapoli L, Martinelli M, Arlotti M, Palmieri A, Masiero E, Pezzetti F *et al.* Genes causing clefting syndromes as candidates for non-syndromic cleft lip with or without cleft palate: a family-based association study. *Eur J Oral Sci.* 2008; 116(6): 507-11.
87. Shi M, Mostowska A, Jugessur A, Johnson MK, Mansilla MA, Christensen K *et al.* Identification of microdeletions in candidate genes for cleft lip and/or palate. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2009; 85(1): 42-51.
88. Murray, JC. Gene/environment causes of cleft lip and/or palate. *Clin Genet.* 2002; 61:248-56.

89. Carinci F, Scapoli L, Palmieri A, Zollino I, Pezzetti F. Human genetic factors in nonsyndromic cleft lip and palate: an update. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2007; 71(10): 1509-19.
90. Cooper ME, Stone RA, Liu Y, Hu DN, Melnick M, Marazita ML. Descriptive epidemiology of nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in Shanghai, China, from 1980 to 1989. *Cleft Palate Craniofac J.* 2000; 37(3): 274-80.
91. Gregg TA, Leonard MB, Hayden MA, Coyle CF. Birth Prevalence of Cleft Lip and Palate in Northern Ireland (1981 to 2000). *Cleft Palate Craniofac J.* 2008; 45:141-147.
92. Wyszynski DF, Albacha-Hejazi H, Aldirani M, Hammod M, Shkair H, Karam A *et al.* A genome-wide scan for loci predisposing to non-syndromic cleft lip with or without cleft palate in two large Syrian families. *Am J Med Genet A.* 2003; 123A (2): 140-147.
93. Martelli-Junior H, Porto LV, Martelli DR, Bonan PR, Freitas AB, Della Coletta R. Prevalence of nonsyndromic oral clefts in a reference hospital in the state of Minas Gerais, Brazil, between 2000-2005. *Braz Oral Res.* 2007; 21(4):314-317.
94. González BS, López ML, Rico MA, Garduño F. Oral clefts: a retrospective study of prevalence and predisposal factors in the State of Mexico. *J Oral Sci.* 2008; 50(2): 123-129.
95. Mossey PA, Little J. Epidemiology of oral clefts: an international perspective. In: Wyszynski DF, ed. *Cleft lip and palate: from origins to treatment.* New York: Oxford University Press. 2002: 127-158.
96. Lidral AC, Moreno LM, Bullard SA. Genetic Factors and Orofacial Clefting. *Semin Orthod.* 2008; 14(2): 103-114.
97. Murthy J, Bhaskar LVKS. Current concepts in genetics of nonsyndromic clefts. *Indian J Plast Surg.* 2009; 42 (1): 68-81.
98. Freitas JA, Dalben GS, Santamaria M, Júnior Freitas PZ. Current data on the characterization of oral clefts in Brazil. *Braz Oral Res.* 2004; 18(2):128-33.
99. Suzuki A, Watanabe M, Nakano M, Tahakama Y. Maxillary lateral incisors of subjects with cleft lip and/or palate: part 2. *Cleft Palate-Craniofacial Journal.* 1999; 29:380-4.
100. Tsai TP, Haung CS, Haung CC, See LC. Distribution patterns of primary and permanent dentition in children with unilateral complete cleft lip and palate. *Cleft Palate Craniofac J.* 1998; 35:154-160.
101. Tortora C, Meazzini MC, Garattini G, Brusati R. Prevalence of abnormalities in dental structure, position, and eruption pattern in a population of unilateral and bilateral cleft lip and palate patients. *Cleft Palate Craniofac J.* 2008; 45(2):154-62
102. Neves ACC, Patrocínio MC, Leme KP, Ui RT. Dental anomalies in the patients with cleft lip and palate: a literature review. *Rev Biociênc.* 2002; 8(2):75-81.

103. Weinberg SM, Neiswanger K, Martin R, Mooney MP, Kane AA, Wenger SL. The Pittsburgh Oral-Facial Cleft study: expanding the cleft phenotype. Background and justification. *Cleft Palate Craniofac J.* 2006; 43(1):7-20.
104. Van den Boogaard MJ, Dorland M, Beemer FA, van Amstel HK. MSX1 mutation is associated with orofacial clefting and tooth agenesis in humans. *Nat Genet.* 2000; 24(4): 342-3.
105. Takahama Y, Ayama Y. Maxillary canine impaction as a possible microform of cleft lip and palate. *Eu J Orthod.* 1982; 4(1):275-77
106. Lourenco RL, Neves LT, Costa B, Gomide MR. Dental anomalies of the permanent lateral incisors and prevalence of hypodontia outside the cleft area in complete unilateral cleft lip and palate. *Cleft Palate Craniofac J.* 2003; 40(2): 172-5.
107. Ranta R. The development of the permanent teeth in children with complete lip and palate. *Proc Finn Dent Soc.* 1972; 3:7-27.

**MANUSCRITO II**

**PREVALÊNCIA DE ANOMALIAS DENTÁRIAS EM INDIVÍDUOS COM FISSURAS  
LABIAIS E/OU PALATINAS NÃO- SINDRÔMICAS**

## RESUMO

Indivíduos com fissura de lábio e/ou palato não sindrômica (FL/PNS) apresentam alta frequência de anomalias dentárias. O objetivo deste estudo foi investigar a prevalência de anomalias dentárias localizadas dentro e fora da área fissurada em um grupo de brasileiros com FL/PNS. Foi realizada análise de 207 radiografias panorâmicas de indivíduos com idade entre 12 a 45 anos, sem história de extração dental e tratamento ortodôntico. As associações entre FL/PNS e a presença de anomalias dentárias foram investigadas. Fora da área fissurada, giroversão (38,4%) e agenesia (29,2%) foram as anomalias mais comuns. O risco de agenesia e giroversão foi maior nos indivíduos com FP comparado àqueles com FL e FLP (agenesia: FP *versus* FL, OR: 6,27, 95% IC: 2,21-17,8,  $p= 0,0003$ ; FP *versus* FLP, OR: 2,94, 95% IC: 1,27-6,81,  $p= 0,01$ ; giroversão: FP *versus* FL, OR: 5,87, 95% IC: 2,04-16,9;  $p= 0,0006$ ; FP *versus* FLP, OR: 4,43, 95% IC: 1,77-11,1,  $p= 0,0008$ ). A frequência de agenesia dentária ( $p < 0,0001$ ) e dente ectópico ( $p = 0,009$ ) foi maior do que a frequência estimada para população em geral. Dentro da região fissurada a agenesia dentária (45,9%), giroversão (20,8%) e microdontia (18,4) foram mais frequentes (FLP *versus* FL: agenesia:  $p < 0,0001$ ; giroversão  $p = 0,005$ ; microdontia:  $p < 0,0001$ ). Este estudo encontrou associações preferenciais entre anomalias dentárias e extensões específicas de FL/P e sugere que a giroversão, agenesia e dentes ectópicos possam fazer parte dos subfenótipos de fissuras orais.

**Palavras-chave:** Fissura labial, fenda palatina, anomalias dentárias.

## ABSTRACT

Individuals with nonsyndromic cleft lip and/or palate (NSCL/P) show high frequency of dental anomalies. The aim of this study was to investigate the prevalence of dental anomalies in and outside the cleft area in a group of Brazilian patients with NSCL/P. Analysis of 207 panoramic radiographs of individuals aged between 12 and 45 years without history of tooth extraction and orthodontic treatment was performed. Associations between FL/PNS and presence of dental anomalies were investigated. Outside the cleft area giroversion (38.4%) and agenesis (29.2%) were the most common anomalies. The risk of agenesis and giroversion was higher among the individuals with CP compared to individuals with CL and CLP (agenesis: CP *versus* CL, OR: 6.27, 95% CI: 2.21-17.8,  $p=0.0003$ ; CP *versus* CLP, OR: 2.94, 95% CI: 1.27-6.81,  $p=0.01$ ; giroversion: CP *versus* CL, OR: 5.87, 95% CI: 2.04-16.9;  $p=0.0006$ ; CP *versus* CLP, OR: 4.43, 95% CI: 1.77-11.1,  $p=0.0008$ ). The frequency of dental agenesis ( $p<0.0001$ ) and ectopic tooth ( $p=0.009$ ) was higher than the frequency estimated for general population. In the cleft area tooth agenesis (45.9%), giroversion (20.8%) and microdontia (18.4) were the most common anomalies (CLP *versus* CL: agenesis:  $p<0.0001$ ; giroversion  $p=0.005$ ; microdontia:  $p<0.0001$ ). This study found preferential associations between dental anomalies and specific extensions of NSCL/P suggesting that giroversion, dental agenesis and ectopic tooth may be part of oral cleft subphenotypes.

**Keywords:** Cleft lip, cleft palate, dental anomalies.

## 1. INTRODUÇÃO

As fissuras labiais e/ou palatinas não sindrômicas (FL/PNS) representam a malformação congênita mais comum da região craniofacial<sup>1,2,3</sup> e são caracterizadas por regiões de descontinuidade no lábio e/ou palato, devido à falta de fusão de um ou mais processos faciais embrionários<sup>4</sup>

Os indivíduos com FL/PNS apresentam características específicas desde a dentição decídua e, entre as particularidades odontológicas mais comuns, encontram-se as anomalias dentárias localizadas nas regiões das fissuras, entre incisivos e caninos, como também fora delas. Pesquisas com diversas populações demonstraram que agenesia dentária, dentes supranumerários, microdontia, dentes ectópicos, giroversão, taurodontia e as hipoplasias de esmalte são mais prevalentes em indivíduos acometidos pelas FL/PNS em comparação com a população em geral<sup>5-17</sup>. Além disso, tem sido descrito que a gravidade das anomalias está diretamente relacionada à extensão de fissura<sup>7,8,9,10,13,18</sup>.

Sabe-se que a embriologia dentária está estritamente associada ao desenvolvimento craniofacial. Estudos mostram que a odontogênese, a formação do lábio e do palato apresentam semelhanças embriológicas e ocorrem em período espacial e temporal semelhantes, além da participação de muitos genes em comum<sup>10,11,17</sup>. Assim, salienta-se que a presença de anomalias dentárias fora da área fissurada possa representar um marcador clínico adicional para definição de subfenótipos das fissuras orais, o que indica uma origem genética em comum entre estas alterações<sup>5,7,10,11,19</sup>.

Em Salvador, capital do estado da Bahia, encontra-se o Centro de Reabilitação em Anomalias Craniofaciais das Obras Sociais Irmã Dulce (AOSID), e apesar de possuir cerca de 2.800 pacientes cadastrados, ainda não existem estudos sobre a prevalência de anomalias dentárias nos indivíduos com FL/PNS.

Por se tratar de anomalias comuns e dada a importância do seu diagnóstico, visto que acarretam problemas estéticos e funcionais, este estudo propõe investigar uma amostra de pacientes com FL/PNS com o objetivo de determinar a prevalência das anomalias dentárias. Transformar a casuística acumulada pelo Centro ao longo dos anos em dados acessíveis justifica a relevância clínica e científica da pesquisa.

## 2. METODOLOGIA

### 2.1. Aprovação do comitê de ética em pesquisa

O presente estudo atendeu à Resolução CNS 196/96 do CONEP e foi realizado de acordo com as normas relativas à ética em pesquisa envolvendo seres humanos. Foi obtida deliberação do Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública/Fundação Bahiana, com número do parecer 378.066, cópia em anexo.

### 2.2. Material e métodos

Para este estudo seccional retrospectivo foram revistos prontuários de 897 pacientes com FL/PNS, atendidos no Centro de Reabilitação em Anomalias Craniofaciais do Hospital Irmã Dulce, em Salvador-Bahia, entre os anos de 2000 a 2013. Em seguida, uma segunda seleção foi realizada para identificar os casos que apresentavam radiografia panorâmica e histórico odontológico completo. Pacientes com história prévia de extração dental e aqueles com idade inferior a 12 anos foram excluídos do estudo, devido à impossibilidade de se verificar todas as anomalias dentárias. Para os indivíduos que já haviam sido submetidos ao tratamento ortodôntico ou aqueles que ainda estavam em tratamento regular, a primeira radiografia panorâmica de diagnóstico foi analisada. A casuística final compreendeu 207 pacientes.

Como instrumento para a coleta de dados foi utilizada ficha padronizada desenvolvida especificamente para esta pesquisa, contendo informações sociodemográficas e as características orofaciais dos pacientes. Foi registrado o nome, gênero, naturalidade, idade atual e idade no momento da radiografia panorâmica e o tipo de fissura de cada paciente. No prontuário, as fissuras estavam classificadas como especificado por Spina *et al.* (1972)<sup>20</sup> o que possibilitou a descrição dos fenótipos quanto à extensão, se completa ou incompleta e quanto à localização da malformação se unilateral ou bilateral.

Com o objetivo de eliminar as diferenças interexaminadores, as anomalias dentárias foram classificadas por um único examinador calibrado. Para eliminar variações intraexaminador, foi realizado, previamente, um estudo piloto com 50 radiografias panorâmicas, que foram avaliadas duas vezes, em ocasiões diferentes, com intervalo de uma semana. As radiografias com níveis aceitáveis de nitidez, contraste e densidade foram examinadas através do



negatoscópio de luz homogênea e difusa, com auxílio da lupa com 4 vezes de aumento, em uma sala escura. Realizou-se blindagem das margens entre a radiografia e o negatoscópio com papel de cartolina preto.

Foram analisadas anomalias dentárias localizadas nas áreas acometidas pelas fissuras, especificamente na região anterior contendo os incisivos e caninos superiores, como também àquelas situadas fora da região fissurada nos indivíduos com fissura labial (FL), fissura lábiopalatina (FLP) e fenda palatina (FP). Para os indivíduos com FP as anomalias encontradas foram consideradas como fora da região fissurada. Não foram incluídas a dentição decídua e os terceiros molares.

A classificação das anomalias dentárias foi realizada como descrito em outros estudos:

- Agenesia: anomalia numérica radiograficamente comprovada, caracterizada pela ausência congênita de um dente permanente ou o do seu germe dentário<sup>14,17,21</sup>;
- Giroversão: anomalia de posição caracterizada pela rotação de um dente em torno do seu próprio eixo<sup>16</sup>;
- Microdontia: anomalia de tamanho caracterizada por um dente que é menor do que o seu homólogo ou menor do que uma unidade dentária do mesmo grupo, porém do arco oposto<sup>8,21</sup>. Nesta categoria incluíram-se os dentes conóides<sup>13</sup>;
- Dente supranumerário: anomalia de número, caracterizada por um dente que é adicional à contagem normal da série de dentes<sup>14,21</sup>;
- Dente impactado: anomalia de erupção caracterizada por um elemento dentário que não erupciona e não atinge sua posição correta na arcada dentro de um período superior a 12 meses da média de erupção<sup>21</sup>. Nesta categoria também foram incluídos os dentes inclusos.
- Dente ectópico: unidade dentária que erupciona em posição fora do local habitual<sup>13</sup>;
- Transposição dentária: forma de erupção ectópica na qual um dente permanente se desenvolve e irrompe em posição normalmente ocupada por outro dente permanente<sup>21,22</sup>;
- Apinhamento dental: falta de alinhamento ou de posicionamento adequado dos dentes, caracterizada quando o espaço ocupado pela distância méso-distal de uma unidade dentária é invadido pelo dente adjacente. Esta anomalia foi considerada quando um ou mais dentes apresentavam posicionamento deficiente no sentido vestibulo-lingual, em relação aos processos alveolares<sup>23</sup>;
- Taurodontia: anomalia de forma caracterizada pelo alongamento da câmara pulpar, em virtude do deslocamento apical da região de bifurcação. A câmara pulpar apresenta-se

alargada, com aspecto mais quadrangular e com as paredes mesiais e distais mais estreitas. Esta anomalia foi considerada apenas quando presente em dentes multirradiculares<sup>24</sup>;

- Raiz Supranumerária: aumento do número de raízes nos dentes comparado com a anatomia radicular classicamente descrita na literatura<sup>21</sup>.

- Cúspide Acessória: refere-se à uma cúspide adicional. Apresenta-se como um cingulo aumentado e bem delimitado nos dentes superiores. Nos dentes posteriores ocorre na superfície palatina dos molares<sup>21</sup>.

Para comparar a frequência das anomalias dentárias nos indivíduos com FL/PNS com a população não fissurada foram utilizados resultados da prevalência destas anomalias em estudos com amostras representativas e/ou de metanálises.

### **2.3. Análise estatística**

Foi realizada inicialmente análise descritiva da frequência e dos tipos de anomalias dentárias nos pacientes com FL/PNS. A associação entre o tipo de fissura e a prevalência de anomalias dentárias foi realizada pelo teste qui-quadrado com  $p \leq 0,05$  como indicativo de significância estatística. O cálculo da chance de ocorrência (*odds ratio*, OR) com intervalo de confiança (IC) em 95% foi realizado para estimar o risco de agenesia e giroversão por tipo de fissura.

### 3. RESULTADOS

#### 3.1. Características da amostra

Dos 207 indivíduos com FL/PNS analisados neste estudo, 103 (49,8%) pertenciam ao gênero masculino e 104 (50,2%) ao gênero feminino. A idade variou de 12 a 45 anos com média de  $20,23 \pm 5,91$  anos. A FLP foi a malformação mais comum (65,2%) e neste grupo a unilateral completa foi a mais frequente (43,5%). A FL foi identificada em 20,7% da amostra, cuja FL unilateral incompleta (11,1%) foi a mais encontrada nestes pacientes. A FP correspondeu a 14,1% dos casos e a completa foi a mais frequente (8,7%). Em geral as fendas completas foram mais observadas (n= 131) do que as incompletas (n=76) e as fendas unilaterais foram mais constatadas (n= 132) do que as bilaterais (n=46). Não houve diferença estatisticamente significativa em relação ao gênero e os tipos de fissuras (Tabela 1).

#### 3.2. Frequência das anomalias dentárias

##### 3.2.1. Fora da área fissurada

A tabela 2 mostra a frequência de indivíduos com anomalias dentárias fora da área afetada pelas fissuras. No total da amostra observou-se que 156 (75,4%) dos pacientes com FL/PNS foram portadores de anomalias dentárias, sendo que 28 pertenciam ao grupo de FL (17,9%), 100 ao grupo de FLP (64,2%) e 28 ao grupo de FP (17,9%). No grupo de FL observou-se maior frequência de indivíduos afetados pela giroversão, encontrada na FL bilateral incompleta (50,0%) seguida de percentuais similares de agenesia e giroversão (33,3%) na FL unilateral completa. O apinhamento dentário foi observado em 25% dos indivíduos com FL bilateral incompleta. No grupo de FLP, notou-se que a maioria (50,0%) dos pacientes com fenda unilateral incompleta apresentou agenesia, seguida de giroversão naqueles com FLP bilateral incompleta (47,1%) e também unilateral completa (43,3%). Aqueles com FLP unilateral completa também apresentaram agenesia (40,0%). No grupo de FP, a giroversão foi encontrada na fenda incompleta (81,8%) e completa (72,2%). Agenesia dentária também foi constatada na presença de FP completa (66,7%) e FP incompleta (66,3%). Outro achado neste

grupo de fissuras é que 45,5% dos pacientes com FP incompleta exibiram apinhamento dentário.

Dos 156 indivíduos que apresentaram anomalias dentárias, 76 (36,8%) exibiram apenas 1 anomalia e 80 (38,6%) apresentaram 2 ou 3 anomalias dentárias, sendo considerados portadores de anomalias múltiplas. O percentual de anomalias múltiplas foi maior na FP incompleta (72,7%), FP completa (72,2%) e FLP unilateral completa (38,9%). Os indivíduos com FLP bilateral completa apresentaram maior frequência de anomalias únicas (57,1%), seguidos por aqueles com FL unilateral completa (53,3%) (Tabela 3). Entre os indivíduos que apresentaram anomalias múltiplas, foi mais comum a associação de agenesia dentária e giroversão (n=51), seguida de giroversão e apinhamento (n=24) e agenesia e apinhamento (n=12). Ao considerar o tipo de fissura, não foram encontradas diferenças estatísticas.

As anomalias dentárias que demonstraram diferenças significantes entre os grupos de fissura foram a agenesia dentária e a giroversão. A frequência de agenesia foi maior nos indivíduos com FP comparando-se àqueles com FL e FLP. O risco de ocorrência de agenesia dentária em um paciente com FP foi 6 vezes maior do que um paciente com FL (OR: 6,27; IC 95%: 2,21-17,8%, p=0,0003) e ~ 3 vezes maior do que um indivíduo com FLP (OR: 2,94; IC 95%: 1,27-6,81, p=0,01). Para aqueles com FLP, o risco de ocorrência desta anomalia foi 2 vezes maior do que o indivíduo com FL (OR:2,13; IC95%: 0,97-4,69, p=0,06). Dos 45 indivíduos (54,8%) com agenesias múltiplas, 29 apresentaram agenesia de dois dentes, 4 exibiram agenesia de três dentes, 9 apresentaram quatro unidades dentárias ausentes e 3 pacientes apresentaram cinco dentes acometidos por esta anomalia. As unidades mais afetadas pela agenesia foram os segundos pré-molares superiores do lado esquerdo (10,1%), seguidos dos segundos pré-molares inferiores direitos (8,2%) e primeiros molares inferiores esquerdos (8,2%), sem diferença estatística.

A frequência de giroversão foi maior nos indivíduos com FP comparando-se àqueles com FL e FLP, com diferença estatística. O risco de ocorrência de giroversão em um paciente com FP foi ~ 6 vezes maior do que um paciente com FL (OR: 5,87; IC 95%: 2,04-16,9, p=0,0006) e 4 vezes maior do que um paciente com FLP (OR: 4,43; IC 95%: 1,77-11,1, p=0,0008). Indivíduos com FP, independente da extensão, foram mais afetados pela giroversão do que aqueles com outros tipos de fissuras (FP completa: p=0,015; FP incompleta: p=0,011). Os

dentes mais afetados foram os caninos inferiores (34%), com diferença estatística em relação aos demais grupos de dentes ( $p < 0,0001$ ).

Na tabela 4 observa-se a distribuição das anomalias dentárias fora da área afetada. No grupo de FL registrou-se o total 67 anomalias, com maior registro de giroversões ( $n=15$ ) e agenesias ( $n=6$ ) na fenda unilateral incompleta. No grupo de FLP identificou-se 331 anomalias das quais 85 tratavam-se de giroversões e 61 de agenesias na fissura unilateral completa. Nas FPs observou-se 144 anomalias, com 28 agenesias na FP completa e 28 giroversões na incompleta. Notou-se que a agenesia dentária e a giroversão foram estatisticamente significantes nos indivíduos com FLP unilateral completa (agenesia:  $p < 0,0001$ ; giroversão:  $p < 0,0001$ ); FLP bilateral incompleta (agenesia:  $p = 0,0013$ ; giroversão:  $p = 0,0001$ ); FP completa (agenesia:  $p < 0,0001$  giroversão:  $p < 0,0001$ ) e FP incompleta (agenesia:  $p < 0,0001$ ; giroversão:  $p < 0,0001$ ). O número de dentes supranumerários foi estatisticamente significativo nas FLP bilaterais completas ( $p < 0,0001$ ) e o apinhamento dentário nos indivíduos com FP completa ( $p < 0,0001$ ) e FP incompleta ( $p < 0,0001$ ).

De forma geral, fora da área fissurada, a giroversão (38,4%) foi a anomalia dentária mais frequente, seguida de agenesia (29,2%) e apinhamento (20,1%). Raiz supranumerária correspondeu a 3,3% de todas as anomalias investigadas e dente supranumerário correspondeu a 2,6%. A microdontia representou 1,8% e os dentes impactados 1,3% da amostra. Os menores índices encontrados foram para a taurodontia (0,6%), transposição dentária (0,4%) e cúspide acessória (0,8%).

Na tabela 5 observa-se a frequência de agenesia por tipo de dente, fora da área afetada pelas fissuras. A frequência de agenesia dos incisivos laterais e segundos pré-molares superiores foi maior do que o esperado pela população em geral, com diferenças estatísticas ( $p = < 0,0001$ ). Elevados índices também foram observados para os primeiros pré-molares superiores ( $p = 0,002$ ) e primeiros molares superiores ( $p = 0,003$ ), com diferenças estatísticas. Na arcada inferior encontrou-se diferenças estatísticas para os primeiros pré-molares ( $p = 0,004$ ), segundos pré- molares ( $p = 0,006$ ) e primeiros molares ( $p = 0,001$ ). Quanto a distribuição da agenesia nos arcos dentários, observou-se na arcada superior 82 ausências dentárias, enquanto que no arco inferior esta anomalia foi verificada em 76 dentes.

A tabela 6 exibe as frequências de anomalias dentárias fora da área afetada em pacientes com FL/PNS e a frequência de anomalias dentárias estimada na população não fissurada. Em geral, notou-se que os percentuais de agenesia dentária e dentes ectópicos, identificados em nossa causuística, foram maiores do que os observados na população em geral, com diferenças estatísticas. A frequência da agenesia dentária foi 6,5 vezes maior do que nos indivíduos não fissurados ( $p < 0,0001$ ).

### 3.2.2. Dentro da área fissurada

A tabela 7 mostra a frequência de indivíduos com FL/PNS que apresentaram anomalias dentárias dentro da área envolvida pelas fissuras. No grupo de FL observou-se maior frequência de indivíduos afetados pela microdontia, encontrada na fenda bilateral completa (100%) e unilateral completa (60,0%). A giroversão foi encontrada em 50,0% dos indivíduos com FL bilateral incompleta. No grupo de FLP foram identificadas maiores percentuais de agenesia na fenda bilateral incompleta (79,4%) e unilateral completa (62,2%), seguida por giroversão na FLP unilateral incompleta (50,0%). Na amostra estudada, 101 (64,3%) indivíduos apresentaram 1 anomalia dentária e 56 (35,7%) indivíduos exibiram anomalias múltiplas. Dentre aqueles com anomalias múltiplas, foi mais frequente associação de agenesia e giroversão ( $n=17$ ), seguida dos giroversão e microdontia ( $n=9$ ).

Considerando as anomalias dentárias mais comuns, a saber, a microdontia e a agenesia, na FLP as frequências de indivíduos com estas anomalias foram estatisticamente significantes em relação às FL (microdontia  $p=0,0002$ ; agenesia:  $p < 0,0001$ ). Em relação as extensões de fissura, os pacientes com FLP unilateral completa ( $p < 0,0001$ ) e FLP bilateral incompleta ( $p < 0,0001$ ) foram mais afetados por agenesia em relação aos outros tipos de fendas. No grupo de FL unilateral completa observou-se diferenças estatísticas de indivíduos afetados pela microdontia ( $p < 0,0001$ ) e múltiplas anomalias ( $p=0,016$ ).

Em relação à agenesia dentária, foi mais frequente o envolvimento de apenas um dente do que as agenesias múltiplas ( $p=0,001$ ). Os dentes mais afetados foram os incisivos laterais superiores ( $n=110$ ), incisivos centrais superiores ( $n=12$ ) e caninos superiores ( $n=3$ ), com diferenças estatísticas ( $p < 0,0001$ ). Agenesia do incisivo lateral superior foi significativamente

mais frequente nas FLP unilateral completa ( $p < 0,0001$ ) e FLP bilateral completa ( $p = 0,0002$ ) em relação as outras extensões de fissuras.

Na tabela 8 encontra-se a distribuição das anomalias dentárias dentro da área fissurada. No grupo de FL registrou-se o total de 51 anomalias dentárias com maiores registros de giroversão ( $n=8$ ) e microdontia ( $n=7$ ), em especial na FL unilateral incompleta. No grupo de FLP identificou-se o total de 223 anomalias e maior número de agenesias na extensão unilateral completa ( $n=62$ ) e bilateral incompleta ( $n=48$ ). Observou-se que a agenesia dentária, microdontia e a giroversão foram estatisticamente significantes nos indivíduos com FLP do que àqueles com FL (agenesia:  $p < 0,0001$ ; microdontia:  $p < 0,0001$ ; giroversão  $p = 0,005$ ). A agenesia foi mais encontrada em pacientes com FLP bilateral incompleta, com diferenças estatísticas ( $p < 0,0001$ ) e FLP unilateral completa ( $p < 0,0001$ ). Notou-se que a FL unilateral completa apresentou maior percentual de microdontia ( $p < 0,0001$ ).

Tabela 1. Distribuição dos indivíduos com FL/PNS de acordo com a extensão da fissura e o gênero.

Tipo de Fissura	n (%)	Masculino (%)	Feminino (%)
<b>FL</b>			
Unilateral Completa	15 (7,2)	6 (40)	9 (60)
Unilateral Incompleta	23 (11,1)	11 (47,8)	12 (52,2)
Bilateral Completa	1 (0,5)	0	1 (100)
Bilateral Incompleta	4 (1,9)	2 (50)	2 (50)
<b>FLP</b>			
Unilateral Completa	90 (43,5)	50 (55,6)	40 (44,4)
Unilateral Incompleta	4 (1,9)	2 (50)	2 (50)
Bilateral Completa	7 (3,4)	4 (57,1)	3 (42,9)
Bilateral Incompleta	34 (16,4)	16 (47,1)	18 (52,9)
<b>FP</b>			
Completa	18 (8,7)	6 (33,3)	12 (66,7)
Incompleta	11 (5,4)	6 (54,5)	5 (45,5)
<b>FL±P</b>	<b>178 (86%)</b>	<b>91 (51,1)</b>	<b>87 (48,9)</b>
<b>Total</b>	<b>207 (100)</b>	<b>103 (49,8)</b>	<b>104 (50,2)</b>

FL: fissura labial; FLP: fissura lábio- palatina; FP: fissura palatina; FL±P: fissura labial com ou sem fenda palatina.



Tabela 2. Frequência de indivíduos com FL/PNS portadores de anomalias dentárias fora da área fissurada, de acordo com a extensão da fissura.

Tipo fissura	Número de pacientes																					
	Agenesia Dentária		Giroversão		Microdontia		Dentes Supranumerários		Dentes Impactados		Dentes Ectópicos		Taurodontia		Apinhamento		Transposição		Raiz Supranumerária		Cúspide Acessória	
	N	A	N	A	N	A	N	A	N	A	N	A	N	A	N	A	N	A	N	A	N	A
FL																						
Unilateral Completa	10 (66,7)	5 (33,3)	10 (66,7)	5 (33,3)	15 (100)	0	15 (100)	0	14 (93,3)	1 (6,7)	15 (100)	0	15 (100)	0	14 (93,3)	1 (6,7)	15 (100)	0	13 (86,7)	2 (13,3)	15 (100)	0
Unilateral Incompleta	19 (82,6)	4 (17,4)	15 (65,2)	8 (34,8)	20 (87,0)	3 (13,0)	21 (91,3)	2 (8,7)	23 (100)	0	22 (95,7)	1 (4,3)	23 (100)	0	22 (95,7)	1 (4,3)	22 (95,7)	1 (4,3)	21 (91,3)	2 (8,7)	23 (100)	0
Bilateral Completa	1 (100)	0	1 (100)	0	1 (100)	0	1 (100)	0	1 (100)	0	1 (100)	0	1 (100)	0	1 (100)	0	1 (100)	0	1 (100)	0	1 (100)	0
Bilateral Incompleta	3 (75,0)	1 (25,0)	2 (50,0)	2 (50,0)	4 (100)	0	4 (100)	0	4 (100)	0	4 (100)	0	4 (100)	0	3 (75,0)	1 (25,0)	4 (100)	0	4 (100)	0	4 (100)	0
FLP																						
Unilateral Completa	54 (60,0)	36 (40,0)	51 (56,7)	39 (43,3)	86 (95,6)	4 (4,4)	85 (94,4)	5 (5,6)	89 (98,9)	1 (1,1)	85 (94,4)	5 (5,6)	90 (100)	0	73 (81,1)	17 (18,9)	90 (100)	0	85 (94,4)	5 (5,6)	89 (98,9)	1 (1,1)
Unilateral Incompleta	2 (50,0)	2 (50,0)	4 (100)	0	4 (100)	0	4 (100)	0	4 (100)	0	4 (100)	0	4 (100)	0	4 (100)	0	4 (100)	0	4 (100)	0	4 (100)	0
Bilateral Completa	6 (85,7)	1 (14,3)	6 (85,7)	1 (14,3)	7 (100)	0	6 (85,7)	1 (14,3)	7 (100)	0	6 (85,7)	1 (14,3)	7 (100)	0	6 (85,7)	1 (14,3)	7 (100)	0	6 (85,7)	1 (14,3)	7 (100)	0
Bilateral Incompleta	20 (58,8)	14 (41,2)	18 (52,9)	16 (47,1)	34 (100)	0	33 (97,1)	1 (2,9)	33 (97,1)	1 (2,9)	33 (97,1)	1 (2,9)	33 (97,1)	1 (2,9)	28 (82,4)	6 (17,6)	33 (97,1)	1 (2,9)	33 (97,1)	1 (2,9)	34 (100)	0
FP																						
Completa	6 (33,3)	12 (66,7)	5 (27,8)	13 (72,2)	16 (88,9)	2 (11,1)	18 (100)	0	17 (94,4)	1 (5,6)	16 (88,9)	2 (11,1)	18 (100)	0	12 (66,7)	6 (33,3)	18 (100)	0	17 (94,4)	1 (5,6)	18 (100)	0
Incompleta	4 (36,4)	7 (63,6)	2 (18,2)	9 (81,8)	11 (100)	0	11 (100)	0	9 (81,8)	2 (18,2)	11 (100)	0	11 (100)	0	6 (54,5)	5 (45,5)	11 (100)	0	11 (100)	0	11 (100)	0
FL±P	115	63	107	71	171	7	169	9	175	3	170	8	177	1	151	27	176	2	167	11	177	1
Total	125 (60,4)	82 (39,6)	114 (55,1)	93 (44,9)	198 (95,7)	9 (4,3)	198 (95,7)	9 (4,3)	201 (97,1)	6 (2,9)	197 (95,2)	10 (4,8)	206 (99,5)	1 (0,5)	169 (81,6)	38 (18,4)	205 (99,0)	2 (1,0)	195 (94,2)	12 (5,8)	206 (99,5)	1 (0,5)

FL: fissura labial; FLP: fissura lábio- palatina; FP: fissura palatina; FL±P: fissura labial com ou sem fenda palatina. N: não afetado; A: afetado.

Tabela 3. Frequências de anomalias dentárias isoladas e múltiplas localizadas fora da área fissurada, de acordo com a extensão da fissura.

Tipo de Fissura	Anomalia Dentária					
	Ausência		Presença			
	n	%	Isolada		Múltipla	
	n	%	n	%	n	%
FL						
Unilateral Completa	4	26,7	8	53,3	3	20,0
Unilateral Incompleta	9	39,1	8	34,8	6	26,1
Bilateral Completa	1	100	0	0	0	0
Bilateral Incompleta	1	25,0	2	50,0	1	25,0
FLP						
Unilateral Completa	22	24,4	33	36,7	35	38,9
Unilateral Incompleta	2	50,0	2	50,0	0	0
Bilateral Completa	2	28,6	4	57,1	1	14,3
Bilateral Incompleta	9	26,5	12	35,3	13	38,2
FP						
Completa	0	0	5	27,8	13	72,2
Incompleta	1	9,1	2	18,2	8	72,7
FL±P	50	28,1	69	38,7	59	33,2
Total	51	24,6	76	36,8	80	38,6

FL: fissura labial; FLP: fissura lábio- palatina; FP: fissura palatina; FL±P: fissura labial com ou sem fenda palatina.

Tabela 4. Distribuição das anomalias dentárias fora da área fissurada, de acordo com a extensão da fissura.

Tipo de fissura	Total	Número de anomalias dentárias										
		Agenesia	Giroversão	Microdontia	Dentes Supra*	Dentes Impactados	Dentes Ectópicos	Taurodontia	Apinhamento	Transposição	Raiz Supra*	Cúspide Acessória
FL												
Unilateral Completa	26	8	10	0	0	1	0	0	4	0	3	0
Unilateral Incompleta	34	6	15	3	2	0	1	0	4	1	2	0
Bilateral Completa	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Bilateral Incompleta	7	2	3	0	0	0	0	0	2	0	0	0
FLP												
Unilateral Completa	222	61	85	4	5	1	5	0	52	0	8	1
Unilateral Incompleta	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Bilateral Completa	19	4	4	0	6	0	1	0	2	0	2	0
Bilateral Incompleta	87	29	37	0	1	1	2	3	12	1	1	0
FP												
Completa	82	28	26	3	0	1	3	0	19	0	2	0
Incompleta	62	17	28	0	0	3	0	0	14	0	0	0
FL±P	398	113	154	7	14	3	8	3	76	1	16	1
Total	542	158	208	10	14	7	11	3	109	2	18	1

\*Supranumerário (a). FL: fissura labial; FLP: fissura lábio- palatina; FP: fissura palatina; FL±P: fissura labial com ou sem fenda palatina.

Tabela 5. Frequência de agenesia por tipo de dente fora da área fissurada em indivíduos com FL/PNS e a frequência estimada na população não fissurada.

	Frequência observada	Frequência estimada*	p
<b>Maxila</b>			
Incisivos centrais	3	0,00–0,01	0,08
Incisivos Laterais	19	1,55–1,78	<0,0001
Caninos	5	0,07–0,13	0,06
Primeiros pré-molares	19	0,17–0,25	0,002
Segundos pré-molares	27	1,39–1,61	<0,0001
Primeiros molares	9	0,02–0,05	0,003
Segundos molares	0	0,03–0,06	NA
<b>Mandíbula</b>			
Incisivos centrais	1	0,25–0,35	0,67
Incisivos laterais	8	0,17–0,25	0,06
Caninos	3	0,01–0,03	0,07
Primeiros pré-molares	18	0,10–0,17	0,004
Segundos pré-molares	24	2,91–3,22	0,006
Primeiros molares	20	0,00–0,02	0,001
Segundos molares	2	0,07–0,13	0,14

\*De acordo com Polder *et al.* (2004)<sup>25</sup>. NA: não aplicável.

Tabela 6. Frequência de anomalias dentárias fora da área fissurada em indivíduos com FL/PNS e a frequência estimada na população não fissurada.

Anomalia Dentária	Pacientes afetados n (%)	Dentes afetados n (%)	Frequência estimada na população	p
Agnesia dentária	82 (31,2)	158 (29,2)	4,8*	<0,0001
Microdontia	9 (3,4)	10 (1,8)	3,9***	0,14
Dente Supranumerário	9 (3,4)	14 (2,6)	2,3*****	0,48
Dente Impactado	6 (2,3)	7 (1,3)	5,4**	0,49
Dente Ectópico	10 (3,8)	11 (2,0)	0,09*****	0,009
Taurodontia	1 (0,4)	3 (0,6)	4,3*****	0,96

\*Polder *et al.* (2004)<sup>25</sup>.

\*\*Vasconcellos *et al.* (2003)<sup>27</sup>.

\*\*\*Castro *et al.* (2004)<sup>26</sup>.

\*\*\*\*Kuchler *et al.* (2008)<sup>28</sup>.

Tabela 7. Frequência de indivíduos com FL/PNS portadores de anomalias dentárias dentro da área fissurada, de acordo com a extensão da fissura.

Tipo Fissura	Número de Pacientes																							
	Agenesia Dentária		Giroversão		Microdontia		Dentes Supra*		Dentes Impactados		Dentes Ectópicos		Taurodontia		Apinhamento		Transposição		Raiz Supra*		Cúspide Acessória		Anomalias Múltiplas	
	N	A	N	A	N	A	N	A	N	A	N	A	N	A	N	A	N	A	N	A	N	A	N	A
FL																								
Unilateral Completa	13 (86,7)	2 (13,3)	10 (66,7)	5 (33,3)	6 (40,0)	9 (60,0)	14 (93,3)	1 (6,7)	5 (100)	0	15 (100)	0	15 (100)	0	15 (100)	0	14 (93,3)	1 (6,7)	15 (100)	0	15 (100)	0	3 (20,0)	12 (80,0)
Unilateral Incompleta	17 (73,9)	6 (26,1)	17 (73,9)	6 (26,1)	16 (69,6)	7 (30,0)	22 (95,7)	1 (4,3)	22 (95,7)	1 (4,3)	23 (100)	0	23 (100)	0	23 (100)	0	22 (95,7)	1 (4,3)	23 (100)	0	23 (100)	0	4 (17,4)	19 (82,6)
Bilateral Completa	1 (100)	0	1 (100)	0	0	1 (100)	1 (100)	0	1 (100)	0	1 (100)	0	1 (100)	0	1 (100)	0	1 (100)	0	1 (100)	0	1 (100)	0	0	1 (100)
Bilateral Incompleta	4 (100)	0	2 (50,0)	2 (50,0)	3 (75,0)	1 (25,0)	3 (75,0)	1 (25,0)	4 (100)	0	4 (100)	0	4 (100)	0	4 (100)	0	4 (100)	0	4 (100)	0	4 (100)	0	0	4 (100)
FLP																								
Unilateral Completa	34 (37,8)	56 (62,2)	76 (84,4)	14 (15,6)	77 (85,6)	13 (14,4)	88 (97,8)	2 (2,2)	84 (93,3)	6 (6,7)	87 (96,7)	3 (3,3)	90 (100)	0	87 (96,7)	3 (3,3)	86 (95,6)	4 (4,4)	90 (100)	0	89 (98,9)	1 (1,1)	14 (15,6)	76 (84,4)
Unilateral Incompleta	4 (100)	0	2 (50,0)	2 (50,0)	2 (50,0)	2 (50,0)	4 (100)	0	4 (100)	0	4 (100)	0	4 (100)	0	4 (100)	0	4 (100)	0	4 (100)	0	4 (100)	0	0	4 (100)
Bilateral Completa	3 (42,9)	4 (57,1)	4 (57,1)	3 (42,9)	7 (100)	0	6 (85,7)	1 (14,3)	5 (71,4)	2 (28,6)	7 (100)	0	7 (100)	0	7 (100)	0	6 (85,7)	1 (14,3)	7 (100)	0	7 (100)	0	0	7 (100)
Bilateral Incompleta	7 (20,6)	27 (79,4)	23 (67,6)	11 (32,4)	29 (85,3)	5 (14,7)	33 (97,1)	1 (2,9)	28 (82,4)	6 (17,6)	32 (94,1)	2 (5,9)	34 (100)	0	33 (97,1)	1 (2,9)	32 (94,1)	2 (5,9)	34 (100)	0	34 (100)	0	0	34 (100)
FP																								
Completa	18 (100)	0	18 (100)	0	18 (100)	0	18 (100)	0	18 (100)	0	18 (100)	0	18 (100)	0	18 (100)	0	18 (100)	0	18 (100)	0	18 (100)	0	17 (94,4)	1 (5,6)
Incompleta	11 (100)	0	11 (100)	0	11 (100)	0	11 (100)	0	11 (100)	0	11 (100)	0	11 (100)	0	11 (100)	0	11 (100)	0	11 (100)	0	11 (100)	0	11 (100)	0
FL±P	83	95	135	43	140	38	171	7	163	15	173	5	178	0	174	4	169	9	178	0	177	1	21	157
Total	112 (54,1)	95 (45,9)	164 (79,2)	43 (20,8)	169 (81,6)	38 (18,4)	200 (96,6)	7 (3,4)	192 (92,8)	15 (7,2)	202 (97,6)	5 (2,4)	207 (100)	0	203 (98,1)	4 (1,9)	198 (95,7)	9 (4,3)	207 (100)	0	206 (99,5)	1 (0,5)	49 (23,7)	158 (76,3)

\*Supranumerário (a). FL: fissura labial; FLP: fissura lábio-palatina; FP: fissura palatina; FL±P: fissura labial com ou sem fenda palatina. Múltiplas anomalias foram consideradas quando os indivíduos apresentaram mais de uma anomalia dentária. N: não afetado A: afetado.

Tabela 8. Distribuição das anomalias dentárias dentro da área fissurada, de acordo com a extensão da fissura.

Tipo de Fissura	Número de Anomalias Dentárias											
	Total	Agenesia	Giroversão	Microdontia	Dentes Supra.*	Dentes Impactados	Dentes Ectópicos	Taurodontia	Ap**	Transposição	Raiz Supra.*	Cúspide Acessória
FL												
Unilateral Completa	18	2	5	9	1	0	0	0	0	1	0	0
Unilateral Incompleta	25	6	8	7	1	2	0	0	0	1	0	0
Bilateral Completa	2	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
Bilateral Incompleta	6	0	4	1	1	0	0	0	0	0	0	0
FLP												
Unilateral Completa	114	62	15	13	2	7	3	0	8	4	0	1
Unilateral Incompleta	5	0	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0
Bilateral Completa	17	7	3	0	3	3	0	0	0	1	0	0
Bilateral Incompleta	87	48	15	7	2	8	3	0	2	2	0	0
FP												
Completa	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Incompleta	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
FL±P	274	125	53	41	10	20	6	0	10	9	0	1
Total	274	125	53	41	10	20	6	0	10	9	0	1

\*Supranumerário (a). \*\*Apinhamento dentário. FL: fissura labial; FLP: fissura de lábio- palatina; FP: fissura palatina; FL±P: fissura labial com ou sem fenda palatina.

#### 4. DISCUSSÃO

O Centro de Anomalias Craniofaciais das Obras Sociais Irmã Dulce é referência no tratamento de indivíduos com fissuras orofaciais para os Estados do Norte e Nordeste do Brasil. Inaugurado em 1998, o Centrinho é credenciado pelo Ministério da Saúde como serviço de alta complexidade do Sistema Único de Saúde (SUS) e possui cerca de 2.800 pacientes cadastrados. Entretanto, até o presente momento, ainda não existem trabalhos neste Centro sobre a prevalência de anomalias dentárias nos pacientes com de fissura labial e/ou palatina não sindrômica, o que foi contemplado com este estudo.

Para a obtenção da amostra, composta de 207 indivíduos, foi necessária a avaliação criteriosa de 992 prontuários durante os anos de 2012 e 2014. Deste total foram selecionados 623 indivíduos segundo os critérios de inclusão e exclusão previamente descritos. A indisponibilidade de documentação radiográfica completa e de boa qualidade, a falta de informações sobre a história odontológica, a ausência do diagnóstico das síndromes e as falhas encontradas no preenchimento dos prontuários, uma vez que são únicos e preenchidos por toda a equipe multiprofissional, levaram à exclusão de 416 indivíduos. Este dado salienta a dificuldade em realizar estudos retrospectivos e a importância da obtenção e registro de informações padronizadas nos prontuários do Centro, com a finalidade de possibilitar a coleta de dados em investigações futuras.

O objetivo deste estudo foi, inicialmente, verificar a prevalência de agenesia dentária, dentes supranumerários, microdontia, dentes impactados/inclusos e taurodontia, por serem as anomalias mais investigadas em estudos epidemiológicos nos indivíduos com FL/PNS. Contudo, durante a coleta de dados, outras anomalias dentárias foram encontradas e assim inseridas na investigação radiográfica. Para análise mais detalhada dos fenótipos decidimos classificar as fissuras em 10 subtipos, de acordo com a descrição dos prontuários do Centro. Assim, as fendas foram categorizadas quanto a extensão, em completa ou incompleta e quanto à localização em unilateral ou bilateral.

A FL/P isolada é uma alteração heterogênea tanto do ponto de vista clínico quanto genético. É reconhecido que a busca da etiologia genética de uma determinada condição começa com a identificação do fenótipo<sup>10,18</sup>. Sob esta perspectiva, evidências sugerem que o fenótipo das fissuras de lábio e/ou palato pode ser mais complexo do que se presume e apresentar diversas



combinações de fissura, especialmente em relação ao lado afetado e à extensão, ou ainda ser caracterizado por uma variedade de marcadores subclínicos associados, como por exemplo a presença das anomalias dentárias em áreas não acometidas pelas fendas<sup>10,19</sup>. Além disso, é relevante conhecer a prevalência das anomalias dentárias nestes pacientes, visto que podem acarretar problemas funcionais e também estéticos a longo prazo, além de interferir no processo de reabilitação, desde as intervenções clínicas ortodônticas precoces até o planejamento de cirurgias secundárias.

Estudos em diferentes populações demonstraram que os indivíduos com FL/PNS apresentam alta frequência de anomalias dentárias quando comparados à população em geral<sup>5-17</sup>. Os resultados desta pesquisa confirmam que os pacientes atendidos no Centrinho com FL/PNS, apresentam maiores índices de anomalias dentais, em especial agenesia e dentes ectópicos, quando comparados à população não fissurada. Do total de pacientes avaliados neste estudo, observou-se que 75,4% apresentaram pelo menos uma anomalia dentária fora da região acometida pelas fendas. Esta frequência é superior à observada em estudos realizados em indivíduos com FL/PNS que utilizaram metodologias semelhantes e apontam frequências de 39,9% a 66,7%<sup>10,11,13,17</sup>.

Alguns autores associam frequências elevadas de anomalias dentárias aos tipos mais extensos de fissuras, visto que maior número de anomalias é observado à medida que a extensão da FL/P aumenta<sup>7-13,16,29</sup>. Em nosso estudo foi possível observar que, de modo geral, dos 156 pacientes com anomalias, 64,2% deles tinham fissura de lábio com fenda palatina, considerado o grupo mais extenso da malformação. Ainda neste grupo observou-se o total de 331 anomalias dentárias, número maior do que os grupos de FL e FP. Entretanto, na análise dos subfenótipos das fissuras, esta hipótese não foi confirmada, pois, esperávamos encontrar maior frequência de anomalias dentárias em indivíduos com FLP bilateral completa. Neste subfenótipo, a fissura rompe a maxila em toda a sua extensão, desde o lábio até a úvula e o processo alveolar é severamente comprometido em relação às fissuras unilaterais. Apesar disso, observamos que as anomalias múltiplas foram mais frequentes nos pacientes com FP, independente da extensão, se completa (72,2%) ou incompleta (80,0%). Os resultados de Paranaíba *et al.* (2013)<sup>17</sup> também demonstraram que indivíduos com FP foram significativamente mais afetados por anomalias dentárias do que aqueles com FL ou FLP.

Nossos resultados mostram que, fora da área fissurada, as anomalias dentárias mais frequentes foram a giroversão e a agenesia. A ausência congênita de dentes é a anormalidade de desenvolvimento mais comum em humanos. Excluindo-se os terceiros molares, a agenesia apresenta prevalência de 4,8% para a população em geral<sup>25</sup>. No presente estudo, observou-se que 31,2% dos indivíduos fissurados eram portadores desta anomalia de número. O percentual encontrado é superior a estudos anteriores que indicaram prevalência da agenesia, fora da área fissurada, próximas de 24%<sup>10,11,12,17</sup>. Frequências entre 49,8% a 75,9% foram relatadas por estudos que avaliaram os grupos de fissura completa de lábio e palato unilateral<sup>30,31</sup>. O elevado índice de agenesia dentária em indivíduos com FL/PNS, encontrado em nosso resultado, resulta em frequência 6 vezes maior quando comparado ao percentual estimado para a população em geral. Este resultado é superior aos valores encontrados por outras pesquisas<sup>11,17</sup> que indicam que a frequência da agenesia dentária é de quatro a cinco vezes maior em indivíduos fissurados.

Um achado relevante da nossa pesquisa foi a forte associação do número de dentes afetados pela agenesia nos pacientes com FP. Neste tipo de fenda o risco de ser portador desta anomalia foi 6 vezes maior em relação aos indivíduos com FL e aproximadamente 3 vezes maior em comparação àqueles com FLP. Estes resultados contradizem estudos que verificaram maiores frequências de agenesia em indivíduos com FLPs<sup>11,29,32,33,34</sup>. Também foram observados altos índices de agenesia na FLP unilateral completa e bilateral incompleta.

Estudos genéticos em modelos animais demonstram genes candidatos para agenesia dentária e mutações em MSX1, PAX9 e AXIN2 têm sido identificadas em famílias com hipodontia ou oligodontia<sup>35-37</sup>. Alguns genes têm sido apontados, através de estudos em camundongos *knockouts* e em humanos, defeitos nos genes MSX1 e PAX9 como possíveis causadores de FL/PNS associada à hipodontia<sup>8,38,39</sup>. O gene IRF6, também já foi considerado candidato à agenesia dentária isolada<sup>40</sup>. Este gene se expressa na mandíbula na sexta semana de gestação e na lâmina dentária na oitava semana, o que sugere o seu envolvimento durante o desenvolvimento dentário<sup>41</sup>. Embora a função embriológica do IRF6 no desenvolvimento do lábio e do palato em humanos ainda permaneça desconhecida, tem sido demonstrado, com embriões de modelos animais, sua alta expressão durante o período de formação do palato<sup>42</sup>. Estudos com camundongos e aves encontraram a expressão do gene *irf6* na fusão do tecido ectodérmico durante a formação do lábio superior e do palato primário<sup>43,44</sup>. Também é expresso durante o desenvolvimento do palato secundário somente em camundongos, cujo mecanismo de fusão do palato é semelhante ao dos humanos. Além disso, o gene IRF6 atualmente é

considerado o maior contribuidor para as FL/PNS<sup>45</sup>. Estudos genéticos têm encontrado forte relação entre polimorfismos de único nucleotídeo (SNPs) do gene IRF6 e a ocorrência de FL/PNS, em diferentes populações<sup>46,47</sup>. É sabido que embriologicamente, mecanismos semelhantes ocorrem no desenvolvimento dos dentes, lábio e palato e, por este motivo, possivelmente haja relação entre a presença da fissura palatina e a constatação de agenesias dentárias<sup>10</sup>.

O dente mais afetado pela agenesia dentária na região fissurada foi o incisivo lateral superior (ILS). A literatura é unânime quanto a presença de agenesia deste dente, fato justificado por sua proximidade anatômica à fissura<sup>22</sup> visto ainda que a lâmina dentária do ILS se forma em região crítica de fusão óssea<sup>48</sup>. Também tem sido descrito a deficiência de aporte sanguíneo congênita ou secundária à cirurgia<sup>49</sup> ou mesmo a deficiência de aporte ectomesenquimal<sup>49,50</sup>. No entanto, fora da área fissurada, observamos maior prevalência para os segundos pré-molares tanto superiores quanto inferiores, também mencionado na literatura<sup>10,13,15,17,30,51</sup>. Tem sido sugerido que o fator etiológico mais importante para a ausência de dentes fora da área da fissura na maxila seja a cirurgia primária de fechamento do palato duro, realizada nos primeiros anos de vida. Esta teoria é suportada pela posição superficial dos germes dentários na época da cirurgia, especialmente os pré-molares<sup>52</sup>. Lekkas *et al.* (2000)<sup>52</sup> não observaram casos de hipodontia fora da área da fissura na avaliação de 266 indivíduos com fissura labiopalatinas não operados, em idade adulta. No entanto, no nosso trabalho os pacientes não foram investigados quanto ao tempo da correção cirúrgica. O resultado que nos chamou atenção foi a agenesia do primeiro molar inferior em 8,2% dos casos. São poucos os trabalhos que demonstraram a ausência deste dente em pacientes com FL/PNS. Em estudo recente<sup>17</sup> foram encontrados o total de 10 primeiros molares inferiores ausentes, enquanto que a nossa pesquisa demonstra 20 agenesias neste tipo de dente. Em nosso estudo a frequência de agenesia do primeiro molar inferior foi maior nos indivíduos fissurados comparado ao percentual estimado para a população em geral ( $p=0,001$ ).

Em relação a giroversão, são escassos os estudos que investigaram a sua prevalência nos pacientes com FL/PNS. Em nossa pesquisa a giroversão foi a anomalia mais frequente entre os pacientes com FL/PNS, especialmente fora da área fissurada, e representou 35,4% dos casos. Apesar deste índice, não foram encontrados estudos populacionais ou metanálises sobre a prevalência da giroversão em indivíduos não fissurados, para assim compararmos a ocorrência desta anomalia. Os indivíduos com FP foram os mais afetados pela giroversão em relação aos

outros tipos de fenda e os caninos inferiores foram os dentes mais afetados. Corroborando com nossos achados, Letra *et al.* (2007)<sup>10</sup>, em estudo realizado com a população brasileira, identificaram que a giroversão representou a anomalia mais comum entre os indivíduos com fissuras quando comparados aos controles e também os caninos inferiores foram os dentes mais afetados. Contudo, no seu estudo os dentes girovertidos apresentaram associação preferencial com as FLPs. Existe na literatura relatos de que os incisivos superiores são os dentes mais afetados. Tortora *et al.* (2010)<sup>53</sup> demonstraram que a giroversão ocorreu nos incisivos centrais e laterais tanto na região fissurada como fora da fenda em indivíduos com FLP unilateral e bilateral. Akam *et al.* (2010)<sup>16</sup> também observaram que a giroversão estava presente principalmente na região anterior superior, todavia sem associação por um tipo de fenda. No entanto, os autores não especificaram o dente mais afetado. No estudo de Eslami *et al.* (2013)<sup>54</sup> a giroversão esteve presente nos tipos de fissuras analisados, a saber FLP unilateral e bilateral. E foi mais comum nos incisivos centrais na área fissurada. Também não foi encontrada associação preferencial entre esta anomalia e o tipo de fenda. Nossos resultados mostram ainda que a giroversão foi observada entre as anomalias múltiplas e ocorreu na maioria dos casos quando houve sua associação com a agenesia dentária e o apinhamento.

Diferente da agenesia dentária, a giroversão não possui etiologia genética estabelecida, embora tenha sido descrito que o malposicionamento do canino ocorra associado à agenesia e a outras anomalias dentárias na população humana, o que sugere uma possível origem genética comum entre estas alterações<sup>55</sup>. No presente estudo, o risco de ser portador de giroversão é de aproximadamente 6 vezes maior nos indivíduos com FP em relação à FL e 4 vezes maior em relação a FP.

Outras anomalias dentárias foram identificadas com menor frequência nesta pesquisa. Fora da área afetada a frequência da microdontia foi de 3,4% entre os indivíduos, índice menor entre aqueles descritos na literatura que variam entre 12% a 48,2%<sup>8,13,22</sup>. A microdontia foi mais presente quando investigada dentro da área fissurada, achado comum na literatura<sup>30,33,50</sup>. Do ponto de vista genético, sugeriu-se que a microdontia representa uma variação do mesmo defeito que produz agenesia dentária. Esta hipótese é baseada em estudos que demonstram associação entre a presença da agenesia e com a microdontia do dente contralateral<sup>56</sup>. No entanto, tem sido sugerido que a presença da microdontia em indivíduos fissurados reflete o potencial de crescimento comprometido presente nestes pacientes<sup>57</sup>.

Neste estudo os dentes supranumerários também foram encontrados, especialmente dentro da região fissurada. Dos indivíduos afetados, 3,4% apresentaram esta anomalia. Índice similar foi relatado por Wu *et al.* (2011)<sup>22</sup>, entretanto prevalências mais elevadas já foram observadas e chegam a 25%<sup>52</sup>. Nossos resultados demonstram que houve diferença estatística no número de dentes supranumerários encontrados na FLP bilateral completa. É sabido que os dentes supranumerários podem causar alterações como diastema, desvio da erupção e impactação dental<sup>13</sup>. De acordo com Hovorakova *et al.* (2006)<sup>58</sup> os incisivos laterais superiores se originam da fusão de dois espessamentos do epitélio dentário, os quais são separados por um sulco na fusão no processo nasal medial e maxilar. Mais tarde, quando estes dois espessamentos epiteliais se fundem forma-se uma lâmina dentária contínua na qual os incisivos laterais superiores decíduos se desenvolvem. Portanto, qualquer perturbação que causa fusão incompleta das estruturas embrionárias, a exemplo das FL/P, pode resultar na formação de dentes supranumerários.

As raízes supranumerárias não têm sido descritas em indivíduos fissurados. Esta pesquisa demonstra o percentual de 4,6% entre os pacientes, fora da área fissurada. Conquanto, não foram encontrados estudos para comparar sua frequência tanto em indivíduos com FL/PNS quanto na população em geral. Na literatura tem sido descrito que os dentes ectópicos ocorrem com maior frequência nos indivíduos fissurados<sup>10,16,17</sup>, informação que corrobora com nosso resultado. Poucas pesquisas avaliam a transposição dentária nestes pacientes. Esta anomalia foi identificada especialmente dentro da área afetada, no grupo de FLP bilateral. Este grupo de fenda também foi o mais afetado pelas transposições no trabalho de Wu *et al.* (2011)<sup>22</sup>. O apinhamento dentário também tem sido pouco investigado e nesta pesquisa ocorreu em 14,4% dos indivíduos. Notou-se que os indivíduos com FP apresentaram maior frequência de dentes apinhados, com diferenças estatísticas, do que os outros tipos de fissura. Porém não foram encontrados estudos com a população não portadora de FL/PNS para comparar estes dados. Além deste achado, o apinhamento esteve presente entre aqueles portadores de múltiplas anomalias e associado a agenesia e a giroversão. Os dentes impactados foram observados em menor frequência e também foram menos encontrados nesta causuística quando comparados ao índice estimado na população não fissurada. A taurodontia e a cúspide acessória ocorreram apenas em um paciente e compreendeu as anomalias menos frequentes.

É importante ressaltar que os elevados índices de anomalias dentárias identificados em diversos estudos, e também nesta pesquisa, sofrem influência das correções cirúrgicas das estruturas anatômicas envolvidas nas fendas, que são realizadas em idades precoces. Tais procedimentos cirúrgicos podem contribuir para a redução das dimensões transversais e verticais o arco dental superior e favorecer o surgimento de anomalias dentárias<sup>59</sup>. Podem ainda comprometer o desenvolvimento dos germes dentários e resultar em agenesia ou pelo menos em algum grau de malformação do dente. No entanto, os estudos retrospectivos que utilizam radiografias dentárias para avaliação de agenesia não permitem assegurar se a falta de um determinado dente é congênita ou provocada. Porém, dentre os critérios de inclusão desta pesquisa, os indivíduos não foram selecionados conforme o momento das cirurgias de lábio e/ou palato. Assim, estudos prospectivos, com abordagem clínica, radiográfica e até mesmo genética entre os indivíduos com FL/PNS e agenesias dentárias podem contribuir para o conhecimento da etiologia destas alterações e fornecer dados mais precisos.

Após a vasta revisão da literatura e dos resultados encontrados nesta pesquisa entendemos que as anomalias dentárias, especialmente àquelas localizadas fora da área fissurada, possam fazer parte do espectro fenotípico de FL/PNS, o que sugere um contexto genético em comum entre estas alterações.

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo corrobora com evidências prévias e demonstra que a prevalência de anomalias dentárias, em especial agenesia e dentes ectópicos, localizadas em áreas não acometida pelas fissuras, é maior em indivíduos com FL/PNS em relação à população em geral. No entanto, a frequência das anomalias múltiplas não se correlacionou com a extensão das fendas. Nossos resultados sugerem que a giroversão, a agenesia e dos dentes ectópicos possam fazer parte de subfenótipos de FL/PNS.

É necessário reconhecer a presença das anomalias dentárias nos indivíduos com FL/PNS, assim como determinar um plano de tratamento odontológico adequado para cada caso, que objetiva o desenvolvimento harmonioso da oclusão dental e ao mesmo tempo favoreça a estética. Assim, proporcionar melhoria na qualidade de vida destes pacientes também é responsabilidade do cirurgião- dentista.

**REFERÊNCIAS (P)**

1. 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(1): 73-81.
2. Jugessur A, Farlie PG, Kilpatrick N. The genetics of isolated orofacial clefts: from genotypes to subphenotypes. *Oral Dis.* 2009; 15(7):437-53
3. Dixon MJ, Marazita ML, Beaty TH, Murray JC. Cleft lip and palate: understanding genetic and environmental influences. *Nat Rev Genet.* 2011; 12:167-178
4. Murray JC, Schutte BC. Cleft palate: players, pathways, and pursuits. *J Clin Invest.* 2004; 113(12):1676-8.
5. Ranta, R. A review of tooth formation in children with cleft lip/palate. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1986; 90:11-8
6. Shapira Y, Lubit E, Kuflinec MM. Hypodontia in children with various types of clefts. *Angle Orthod.* 2000; 70(1):16-21.
7. Eerens K, Vlietinck R, Heidbuchel K, Van Olmen A, Derom C, Willems G *et al.* Hypodontia and tooth formation in groups of children with cleft, siblings without cleft, and nonrelated controls. *Cleft Palate-Craniofacial Journal.* 2001; 38(4):374-378.
8. Slayton RL, Williams L, Murray JC, Wheeler JJ, Lidral AC, Nishimura CJ. Genetic association studies of cleft lip and/or palate with hypodontia outside the cleft region. *Cleft Palate Craniofac J.* 2003; 40(3): 274-9.
9. Aizenbud D, Camasuvi S, Peled M, Brin I. Congenitally missing teeth in the Israeli cleft population. *Cleft Palate Craniofac J.* 2005; 42(3): 314-7.
10. Letra A, Menezes R, Granjeiro JM, Vieira AR. Defining subphenotypes for oral clefts based on dental development. *Journal of Dental Research.* 2007; 86(10): 986-91
11. Menezes R, Vieira AR. Dental anomalies as part of the cleft spectrum. *Cleft Palate Craniofac J.* 2008; 45(4): 414-9.
12. da Silva AP, Costa B, de Carvalho Carrara CF. Dental anomalies of number in the permanent dentition of patients with bilateral cleft lip: radiographic study. *Cleft Palate Craniofac J.* 2008; 45(5): 473-6.
13. Al Jamal GA, Hazza'a AM, Rawashdeh MA. Prevalence of dental anomalies in a population of cleft lip and palate patients. *Cleft Palate Craniofac J.* 2010; 47:413-420.
14. Tereza GPG, Carrara CFC, Costa B. Tooth Abnormalities of Number and Position in the Permanent Dentition of Patients with Complete Bilateral Cleft Lip and Palate. *Cleft Palate Craniofac J.* 2010; 47(3): 247-52.



15. K chler E, Motta L, Vieira A, Granjeiro J. Side of dental anomalies and taurodontism as potential clinical markers for cleft subphenotypes. *Cleft Palate Craniofac J.* 2010; 19.
16. Akcam MO, Evirgen S, Uslu O, Memikođlu UT. Dental anomalies in individuals with cleft lip and/or palate. *Eur J Orthod.* 2010; 32(2): 207-13.
17. Paranaíba LMR, Coletta RD, Swerts MSO, Quintino RP, Barros LM, Martelli-Júnior H. Prevalence of Dental Anomalies in Patients With Nonsyndromic Cleft Lip and/or Palate in a Brazilian Population. *Cleft Palate–Craniofacial Journal.* 2013; 50(4):400-5.
18. Vieira AR. Oral clefts and syndromic forms of tooth agenesis as models for genetics of isolated tooth agenesis. *J Dent Res.* 2003; 82:162–165.
19. Weinberg SM, Neiswanger K, Martin R, Mooney MP, Kane AA, Wenger SL. The Pittsburgh Oral-Facial Cleft Study: expanding the cleft phenotype. Background and justification. *Cleft Palate-Craniofac Journal.* 2006; 43:7–20.
20. Spina V, Psillakis JM, Lapa FS, Ferreira MC. Classification of cleft lip and cleft palate. Suggested changes. *Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo.* 1972; 27(1):5-6.
21. Neville BW, et. al. *Patologia Oral e Maxilofacial.* 3<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012.
22. Wu TT, Chen PH, Lo LJ, Cheng MC, Ko EW. Characteristics and Distribution of Dental Anomalies in Patients With Cleft. *Chang Gung Med J.* 2011; 34(3):306-14.
23. Capellozza Filho L. *Diagnóstico em Ortodontia.* Maringá: Dental Press; 2004.
24. Durr DP, Campos CA, Ayers CS. Clinical significance of taurodontism. *J Am Dent Assoc.* 1980; 100:378–381.
25. Polder BJ, Van't Hof MA, Van der Linden FPGM, Kuijpers-Jagtman AM. A meta-analysis of the prevalence of dental agenesis of permanente teeth. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2004; 32:217–226
26. Castro JFL, Oliveira SB, Sales RD. Prevalência das anomalias dentais em pacientes submetidos a tratamento ortodôntico. *Rev Dental Press Ortodon Ortop Facial.* 2004; 9:79–84.
27. Vasconcellos RJH, Oliveira DM, Melo Luz AC, Gonçalves RB. Impacted teeth occurrence. *Rev Cir Traumatol Buco-Maxilo-fac.* 2003; 3:1–5.
28. Kuchler EC, Risso PA, Costa MC, Modesto A, Vieira AR. Studies of dental anomalies in a large group of school children. *Arch Oral Biol.* 2008b; 53:941–946.
29. Dewinter G, Quirynen M, Heidbuchel K, Verdonck A, Willems G, Carels C. Dental abnormalities, bone graft quality, and periodontal conditions in patients with unilateral cleft lip and palate at different phases of orthodontic treatment. *Cleft Palate Craniofac J.* 2003; 40:343–350.

30. Ribeiro LL, Teixeira Das Neves L, Costa B, Ribeiro Gomide M. Dental anomalies of the permanent lateral incisors and prevalence of hypodontia outside the cleft area in complete unilateral cleft lip and palate. *Cleft Palate Craniofac J*. 2003; 40:172–175.
31. Cassolato SF, Ross B, Daskalogiannakis J, Noble J, Tompson B, Paedo D. Treatment of Dental Anomalies in Children With Complete Unilateral Cleft Lip and Palate at Sickkids Hospital, Toronto. *The Cleft Palate- Craniofacial Journal*. 2009; 46(2):166-72.
32. Lopes LD, Mattos BS, Andre M. Anomalies in number of teeth in patients with lip and/or palate clefts. *Braz Dent J*. 1991; 2:9–17.
33. Vichi M, Franchi L. Abnormalities of the maxillary incisors in children with cleft lip and palate. *ASDC J Dent Child*. 1995; 62:412–417.
34. Larson M, Hellquist R, Jakobsson OP. Dental abnormalities and ectopic eruption in patients with isolated cleft palate. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*. 1998; 32:203–212.
35. Das P, Stockton DW, Bauer C, Shaffer LG, D’Souza RN, Wright JT, Patel PI. Haploinsufficiency of PAX9 is associated with autosomal dominant hypodontia. *Hum Genet*. 2002; 110:371-76.
36. Couborne MT. Familial human hypodontia is it all in the genes? *Br Dent J*. 2007; 203(4):203-8.
37. Matalova E, Fleischmannova J, Sharpe PT, Tucker AS. Tooth agenesis: from Molecular Genetics to Molecular Dentistry. *J Dent Res*. 2008; 87(7):617-23.
38. Satokata I, Maas R. Msx1 deficient mice exhibit cleft palate and abnormalities of craniofacial and tooth development. *Nat Genet* 1994; 6:348–356.
39. Peters H, Neubuser A, Kratochwil K et al. Pax9-deficient mice lack pharyngeal pouch derivatives and teeth and exhibit craniofacial and limb abnormalities. *Genes Dev* 1998; 12: 2735–2747.
40. Vieira AR. Unraveling human cleft lip and palate research. *J Dent Res*. 2008; 87(2):119-25.
41. Vieira AR, McHenry TG, Daack-Hirsch S, Murray JC, Marazita ML. A genome wide linkage scan for cleft lip and palate and dental anomalies. *Am J Med Genet. Part A*. 2009; 146 A(11):1406-13.
42. Kondo S, Schutte BC, Richardson RJ, Bjork BC, Knight AS, Watanabe Y, et al. Mutations in IRF6 cause Van der Woude and popliteal pterygium syndromes. *Nature Genet*. 2002; 32:285-289.
43. Washbourne BJ, Cox TC. Expression profiles of cIRF6, cLHX6 and CLHX7 in the facial primordia suggest specific roles during primary palatogenesis. *BMC Deselopmental Biology*. 2006; 6(18):1-7.

44. Knight AS, Schutte BC, Jiang R, Dixon MJ. Developmental expression. Analysis of the mouse and chick orthologues of IRF6: the gene mutated in Van der Woude syndrome. *Dev Dyn*. 2006; 235:1441-47.
45. Paranaiba LM, Martelli-Junior H, Oliveira Swerts MS, Line SR, Coletta RD. Novel mutations in the IRF6 gene in Brazilian families with Van der Woude syndrome. *Int J Mol Med*. 2008; 22(4): 507-11.
46. Scapoli L, Palmieri A, Martinelli M, Pezzetti F, Carinci P, Tognon M et al. Strong evidence of linkage disequilibrium between polymorphisms at the IRF6 locus and nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate, in an Italian population. *Am J Hum Genet*. 2005; 76(1): 180-3.
47. Blanton S.H., Burt A., Stal S., Mulliken J.B., Garcia E., Hecht J.T. Family-based study shows heterogeneity of a susceptibility locus on chromosome 8q24 for nonsyndromic cleft lip and palate. *Birth Defects Research Part A - Clinical and Molecular Teratology*. 2010; 88(4):256-259.
48. Thesleff I. Two genes for missing teeth. *Nature genetics* 1996; 13:379-380.
49. Kim N, Baek S. Cleft sidedness and congenitally missing or malformed permanente maxillary lateral incisors in Korean patients with unilateral cleft lip and alveolus or unilateral cleft lip and palate. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2006;130(6).
50. Tsai TP, Huang CS, Huang CC, See LC. Distribution patterns of primary and permanent dentition in children with unilateral complete cleft lip and palate. *Cleft Palate J*. 1998; 35:154-160.
51. Camporesi M, Baccetti T, Marinelli A, Defraia E, Franchi L. Maxillary dental anomalies in children with cleft lip and palate: a controlled study. *Int J Paediatr Dent*. 2010; 20:442-450.
52. Lekkas C, Latief BS, ter Rahe SP, Kuijpers-Jagtman AM. The adult unoperated cleft patient: absence of maxillary teeth outside the cleft area. *Cleft Palate Craniofac J*. 2000; 37:17-20.
53. Tortora C, Meazzini MC, Garattini G, Brusati R. Prevalence of abnormalities in dental structure, position, and eruption pattern in a population of unilateral and bilateral cleft lip and palate patients. *Cleft Palate Craniofac J*. 2008; 45:154-162.
54. Eslami N, Majidi MR, Aliakbarian M, Hasanzadeh N. Prevalence of Dental Anomalies in Patients With Cleft Lip and Palate. *J Craniofac Surg* 2013; 24:1695-1698.
55. Peck S, Peck L, Kataja M. Concomitant occurrence of canine malposition and tooth agenesis: evidence of orofacial genetic fields. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2002; 122(6):657-60.
56. Lyngstadaas SP, Nordbo H, Gedde-Dahl T Jr, Thrane OS. On the genetics of hypodontia and microdontia: synergism or allelism of major genes in a Family with six affected members *Journal of medical genetics*. 1996; 33:137-142.
57. Werner S, Harris E. Odontometrics of the permanent teeth in cleft lip and palate: systemic size reduction and amplified asymmetry. *Cleft Palate Craniofac J*. 1989;26:36-41.

58. Hovorakova M, Lesot H, Peterková R, Peterka M. Origino of the deciduous upper lateral incisor and its clinical aspects. *J Dent Res.* 2006; 85:167-71.
59. Silva Filho OG, Ozawa TO, Borges HC. A influência da queiloplastia realizada em tempo único e em dois tempos cirúrgicos no padrão oclusal de crianças com fissura bilateral completa de lábio e palato. *R Dental Press Ortodon Ortop Facial.* 2007; 12:24–37.
60. Jugessur A, Farlie PG, Kilpatrick N. The genetics of isolated orofacial clefts: from genotypes to subphenotypes. *Oral Diseases.* 2009; 15(7):437-53.