

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS**

DIEGO ANTONIO SIGCHO LÓPEZ

**ANOMALIAS DENTÁRIAS E ASSOCIAÇÕES NA FISSURA
LABIOPALATINA UNILATERAL**

BAURU

2013

DIEGO ANTONIO SIGCHO LÓPEZ

**ANOMALIAS DENTÁRIAS E ASSOCIAÇÕES NA FISSURA
LABIOPALATINA UNILATERAL**

Dissertação apresentada ao Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Mestre em Ciências da Reabilitação.

Área de Concentração: Fissuras Orofaciais e Anomalias Relacionadas.

Orientadora: Profa. Dra. Beatriz Costa

BAURU

2013

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS**

R. Silvio Marchione, 3-20
Caixa Postal: 1501
17012-900 - Bauru – SP – Brasil
Telefone: (14) 3235-8000

Prof. Dr. João Grandino Rodas – Reitor da USP
Dra. Regina Célia Bortoleto Amantini – Superintendente do HRAC /USP

Autorizo, exclusivamente, para fins acadêmicos e científicos, a
reprodução total ou parcial desta Tese.

DIEGO SIGCHO

Bauru, ____ de _____ de _____.

S22a Sigcho, Diego
Título do trabalho científico / Diego Antonio Sigcho
López. Bauru, 2013.
49p.; il.; 30cm.

Dissertação (Ciências da Reabilitação – Área de
Concentração: Fissuras Orofaciais e Anomalias
Relacionadas) – Hospital de Reabilitação de Anomalias
Craniofaciais, Universidade de São Paulo.

Orientador: Beatriz Costa
Descritores: Anomalias – Dentárias – Associações

FOLHA DE APROVAÇÃO

Diego Sigcho

Dissertação apresentada ao Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Mestre.

Área de Concentração: Fissuras Orofaciais e Anomalias Relacionadas

Aprovado em:

Banca Examinadora

Profa. Dra. Daniela Gamba Garib Carreira

Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais - USP

Profa. Dra. Salete Moura Bonifácio da Silva

Faculdade de Odontologia de Bauru - USP

Profa. Dra. Beatriz Costa

Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais (Orientador)

Prof(a) Dr(a) Daniela Gamba Garib Carreira

Presidente da Comissão de Pós-Graduação do HRAC-USP

Data de depósito da dissertação junto à SPG: ___/___/___

DEDICATÓRIA

Este trabalho é dedicado a minha família, que com seu apoio e amor incondicional proveram a força necessária para conquistar os desafios do curso. Para os meus amigos e profissionais que considerarem relevante o nosso trabalho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Dra. Beatriz Costa pela guia, paciência e todo o trabalho exercido durante o mestrado. Aos professores, profissionais, funcionários, amigos e toda a equipe do HRAC/USP pela contribuição e o maravilhoso trabalho que realizam em serviço da comunidade.

RESUMO

Anomalias dentárias ocorrem com maior frequência em indivíduos com fissura labiopalatina (Slayton et al 2003) e em seus irmãos não afetados quando comparados à população sem fissura (Eerens et al 2001). Estudos realizados em indivíduos sem fissura demonstram que diferentes tipos de anomalias apresentam-se frequentemente associadas entre si (Baccetti 1998, Garib, Peck e Gomez 2009, Garib et al 2010). O objetivo do presente estudo foi determinar associações entre anomalias dentárias em indivíduos com fissura de lábio e palato, considerando que esse conhecimento pode fornecer informações essenciais para a definição de protocolos de tratamento. Metodologia: foram analisadas 500 radiografias panorâmicas de pacientes com fissura completa de lábio e palato unilateral, na faixa etária de 7 a 11 anos, obtidas do arquivo de Radiologia do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, da Universidade de São Paulo (HRAC-USP). As radiografias foram avaliadas por um único examinador sobre um negatoscópio para o diagnóstico das anomalias dentárias. Os 30 primeiros registros foram avaliados duas vezes, com intervalo de uma semana para análise da concordância intra-examinador, com valores de Kappa acima de 0,77. As anomalias dentárias dos lados fissurado (LF) e não fissurado (LNF) foram analisadas separadamente. Os dados obtidos foram avaliados por estatística descritiva e comparados pelo Teste de McNemar. Resultados: As anomalias mais frequentemente observadas foram a agenesia (58,4%) e a microdontia (33,6%). O LF apresentou maior prevalência de anomalias dentárias (73%) quando comparado com o LNF (27%). Associações estatisticamente significativas foram observadas entre hipodontia -microdontia ($p<0,001$), hipodontia - dente supranumerário ($p<0,001$), hipodontia - transposição ($p<0,001$) e infraoclusão - erupção ectópica do 1º molar permanente superior ($p=0,004$). Conclusão: este estudo revelou associações estatisticamente significativas na ocorrência de anomalias dentárias em indivíduos com fissura labiopalatina, sugerindo que sua etiologia pode compartilhar aspectos genéticos e ambientais comuns ou estar diretamente relacionada à falta de massa mesenquimal.

Descritores: Fissura Labial. Fissura Palatina. Hipodontia. Dente supranumerário. Microdontia. Erupção ectópica. Transposição. Dente anquilosado.

SUMÁRIO

RESUMO

1. INTRODUÇÃO e REVISÃO DA LITERATURA	1
a. Desenvolvimento da fissura labiopalatina e as anomalias dentárias	2
b. Agenesia dentária	4
c. Dentes supranumerários	7
d. Microdontia	9
e. Infraoclusão dos molares decíduos	10
f. Erupção ectópica dos primeiros molares permanentes superiores	12
g. Transposição dentária	13
h. Distoangulação dos segundos pré molares inferiores	14
2. PROPOSIÇÃO	17
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	19
4. RESULTADOS	23
5. DISCUSSÃO	33
6. CONCLUSÕES	40
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	

1. INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA

1. INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA

As anomalias dentárias podem se desenvolver como resultado de fatores genéticos e/ou ambientais. Genes específicos, eventos pré e pós natais têm sido implicados na ocorrência de anomalias na dimensão, morfologia, posição, número e estrutura dos dentes.

O desenvolvimento de alterações dentárias é mais comum em indivíduos com fissura (Ranta 1986, Tsai et al 1998, Slayton et al 2003, Stahl et al 2006) e em seus irmãos não fissurados (Eerens et al 2001), do que na população geral, enfatizando a relação etiológica próxima entre a formação da fissura e a ocorrência de anomalias dentárias e sugerindo uma provável origem genética comum dessas condições (Vieira 2003, Stahl et al 2006).

O desenvolvimento da fissura labiopalatina (FLP) e dos germes dentários têm uma estreita relação no tempo e na posição anatômica. Os eventos mais críticos de formação dos dentes, lábio e palato ocorrem quase simultaneamente (Hovorakova et al 2006). Segundo Stahl et al (2006) a FLP representa uma interferência durante o desenvolvimento dentário, o que incrementaria o risco de anomalias dentárias nos indivíduos afetados.

Estudos realizados na população em geral concluíram que parece existir influência genética comum na determinação de diferentes anomalias dentárias, considerando a alta frequência de padrões de associação de anomalias observadas em um mesmo indivíduo. Um simples defeito genético poderia resultar em diferentes expressões fenotípicas, incluindo várias características como agenesia dentária, microdontia, posição dentária ectópica e atraso no desenvolvimento de diferentes dentes (Mossey 1999).

A redução no tamanho dentário pode representar uma expressão parcial do mesmo defeito genético que define a agenesia. Isso explicaria a clássica associação entre a agenesia unilateral do incisivo lateral superior e a microdontia do dente contralateral (Garn e Lewis 1970, Baccetti 1998).

Além da microdontia, as agenesias frequentemente associam-se com outros tipos de anomalias dentárias, incluindo ectopias (erupção ectópica dos caninos superiores para palatino, transposições dentárias, distoangulação dos segundos pré-molares inferiores e erupção ectópica dos primeiros molares permanentes

superiores) (Bjerklin Kurol e Valentin 1992, Garib Peck e Gomes 2009), infraoclusão dos molares decíduos, atrasos no desenvolvimento dentário e hipoplasia generalizada do esmalte (Baccetti 1998).

Para indivíduos com fissura de lábio e palato unilateral alguns trabalhos sugerem que a associação entre a ocorrência de agenesia do dente da área da fissura e a microdontia do dente colateral possa adicionalmente representar um marcador clínico para definição de subfenótipos de fissura (Letra et al 2007, Menezes et al 2008).

As associações entre diferentes anomalias dentárias são clinicamente relevantes, pois os indivíduos diagnosticados com uma anomalia apresentam possivelmente um risco aumentado para outras anomalias (Bacetti 1998, Garib et al 2010).

Considerando o alto risco para os distúrbios da dentição em indivíduos com fissura de lábio e/ou palato e o extenso tratamento reabilitador a que são submetidos, entende-se a relevância do conhecimento de alterações dentárias e suas associações nesse grupo específico.

Desenvolvimento embrionário

A formação da face ocorre nos estágios precoces do desenvolvimento embrionário humano. Este processo é bastante complexo e ocorre sob controle genético. Para o desenvolvimento da face um grupo de células, denominadas células da crista neural do crânio (CNC) são de particular importância. Estas células migram em direção ao mesênquima e se proliferam levando a formação de um processo frontonasal e dois pares de processos maxilares e mandibulares (Figura 1). Com o avanço do desenvolvimento esses processos se nivelam e se fundem dando origem à face.

Posteriormente, a diferenciação e organização das células da CNC em elementos distintos (tais como dentes e ossos) ocorre por meio de um “diálogo molecular” contínuo do epitélio que recobre a face em desenvolvimento com a cavidade bucal. Neste diálogo a interação entre as células CNC e o epitélio envolve proteínas que são produtos de genes específicos. Estas proteínas instruem células

para se dividir ou morrer (apoptose), migrar/proliferar ou diferenciar em tipos mais específicos tais como osteoblastos, odontoblastos, condrócitos etc. As anomalias orofaciais (fissuras) e dentárias ocorrem frequentemente como resultado de distúrbios no “diálogo molecular” entre o epitélio oral e o mesênquima subjacente durante o desenvolvimento, por meio de mutações na sequência de um gene ou um grupo deles, causando alterações na expressão ou na função de proteínas codificadas. Além disso, fatores ambientais podem afetar a expressão dos genes ou interferir com o funcionamento normal de seus produtos proteicos (Kouskoura et al 2011).

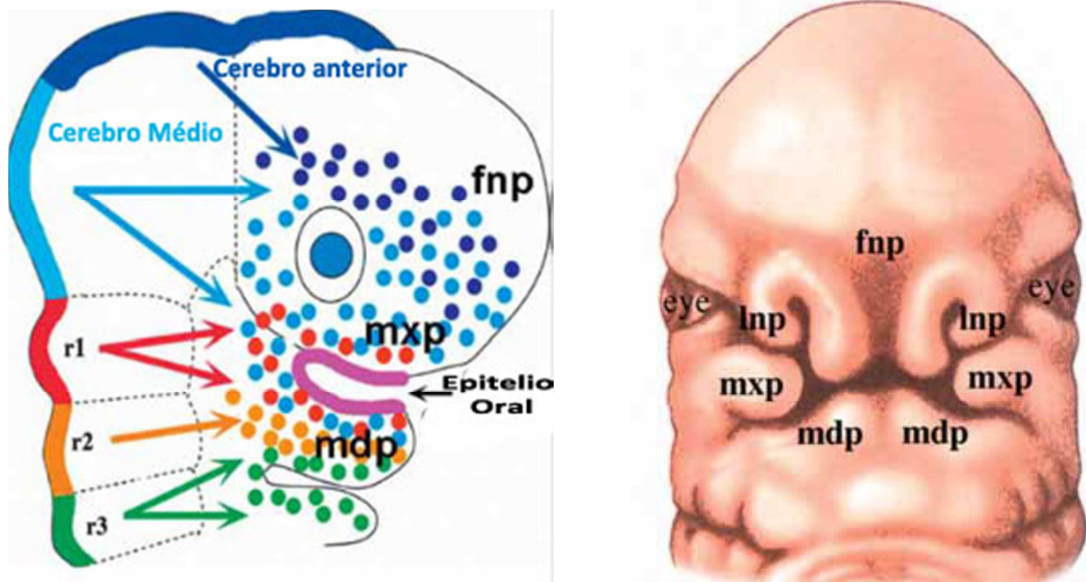


Figura.1 - Migração das células da crista neural do crânio (Kouskoura et al 2011).

fnp - processo fronto nasal; mxp - processo maxilar; mdp - processo mandibular; lnp - processo nasal lateral; r - rombômeros;

Atualmente tem sido estudada a influência de genes (MSX1, IRF6, entre outros), fatores de transcrição ($TGF\alpha$ e $TGF\beta$), de crescimento e proteínas morfogenéticas do osso, tanto na complexidade da formação da face como na ocorrência das fissuras (Lidral et al 1998, Van den Boogaard 2000, Kondo et al 2002).

Agenesia Dentária

A agenesia dentária é a ausência do desenvolvimento de uma estrutura dentária e constitui a anomalia de desenvolvimento mais frequente da dentição humana. Pode afetar um ou mais dentes sendo a mais comum, a agenesia do terceiro molar (10-25%). Excluindo-se os terceiros molares, a prevalência de agenesia na população em geral é de aproximadamente 4,3 a 7,8% e os segundos pré-molares inferiores representam os dentes mais comumente ausentes, seguidos pelo incisivo lateral superior e pelos segundos pré-molares superiores (Polder et al 2004).

Em indivíduos com fissura labiopalatina a agenesia mais frequente é do incisivo lateral superior (27,9 - 38,2%), seguida pelo segundo pré-molar superior (4,9 - 20%), e segundo pré-molar inferior (4%) (Ribeiro et al 2003, Tortora et al 2008, Camporesi et al 2010).

A prevalência de agenesia no lado esquerdo é significativamente maior do que no direito (Akcam et al 2010, Matern et al 2011). Segundo Matern et al (2011) tanto as fissuras do lado esquerdo como as do lado direito foram relacionadas mais frequentemente à agenesias do lado esquerdo.

Para KÜchler et al (2011) a alta prevalência de agenesia do incisivo lateral superior também observada no lado oposto da fissura pode ser resultado de uma microforma de fissura (fissura bilateral incompleta) representando um sub-fenótipo dessa anomalia.

Dentre os fatores etiológicos responsáveis pela hipodontia do incisivo lateral do lado fissurado são considerados: a proximidade da fissura (Jiroutova e Mullerova 1994), a deficiência de aporte sanguíneo, congênita ou secundária à cirurgia (Vichi e Franchi 1995) ou mesmo a deficiência de suporte mesenquimal para o incisivo lateral próximo à fissura (Tsai et al 1998).

A alta frequência de ausência de um ou mais dentes permanentes fora da área da fissura, em particular dos segundos pré molares superiores é atribuída aos mesmos fatores responsáveis pela fissura (Pöyry and Ranta, 1985). Em contradição com essa hipótese pré-estabelecida, Lekkas et al, em 2000 afirmaram 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 hipótese seria suportada pela posição superficial dos germes

dentários na época da cirurgia, especialmente dos pré-molares, uma vez que, em seu estudo, não foi observado nenhum caso de hipodontia fora da área da fissura, quando avaliaram 266 indivíduos com fissura labiopalatina não operados, em idade adulta.

A incidência de agenesia geralmente aumenta proporcionalmente à extensão da fissura (Kim e Baek 2006, Wu et al 2011, Matern et al 2011). Estudos realizados em indivíduos com fissura labiopalatina bilateral (FLPB) revelaram elevada prevalência de agenesia do incisivo lateral bilateralmente (Vanzin e Yamazaki 2002, Tereza et al 2010). Dados que suportam a hipótese de Tsai et al (1998), de que a hipodontia pode ser o resultado de deficiência de massa mesenquimal na área fissurada. Os resultados de Wu et al (2011) ilustram esta relação demonstrando percentuais de hipodontia na FLPB (65,8%), FLP (56,7%), fissura unilateral de lábio e alvéolo (FLAU) (35,5%), FL (20%) e FP (10%).

Alguns autores não incluem a agenesia do incisivo lateral superior (ILS) no lado fissurado em seus estudos por considerarem sua manifestação uma consequência natural dos fatores de desenvolvimento locais que provocaram a fissura (Stahl et al 2006, Letra et al 2007, Menezes e Vieira 2008, Pedro et al 2012). Estudos que compararam populações com ou sem fissura, sem considerar as anomalias de número na região da fissura, demonstraram que os dentes mais afetados por agenesia na população sem fissura foram os segundos pré-molares inferiores (Kuchler et al 2008, Pedro et al 2012), enquanto que em pacientes com fissura foi o incisivo lateral superior do lado não fissurado, seguido pelos segundos pré-molares superiores (Pedro et al 2012). Letra et al (2007) revelaram maior número de anomalias dentárias associadas na FLPU do que na FLPB.

Na população em geral as agenesias frequentemente associam-se com outros tipos de anomalias dentárias, incluindo microdontia, ectopias (erupção ectópica dos caninos superiores por palatino, transposições dentárias, distoangulação dos segundos pré-molares inferiores e erupção ectópica dos primeiros molares superiores) (Baccetti 1998, Bjerklin Kurol e Valentin 1992, Miziara et al 2008, Garib Peck e Gomes 2009, Garib et al 2010), infraoclusão dos molares decíduos (Baccetti et al 1998, Shalish et al 2010), atrasos no desenvolvimento dentário e hipoplasia generalizada do esmalte (Baccetti 1998). Estas anomalias dentárias comumente aparecem juntas no mesmo paciente e a possível explicação é que certas mutações genéticas poderiam causar uma série de expressões

fenotípicas diferentes. Em outras palavras, diferentes anomalias dentárias no mesmo indivíduo poderia ser expressão distinta do mesmo código genético (Garib et al 2010).

Aproximadamente 20% dos pacientes com agenesia de segundos pré-molares também apresentam microdontia dos incisivos laterais superiores (Garib Peck e Gomes 2009).

Pacientes com agenesia do incisivo lateral superior tem uma prevalência significativamente aumentada de agenesia de outros dentes permanentes (18,2%) (Garib et al 2010). Neste estudo as frequências de agenesias do segundo pré-molar superior (10,3%), segundo pré-molar inferior (7,9%), microdontia do incisivo lateral (38,8%) e distoangulação dos segundos pré-molares inferiores (3,9%) foram significativamente superiores quando comparadas com dados do grupo controle, sem agenesia do incisivo lateral. Também foram verificadas associações entre a agenesia do incisivo lateral superior com a ocorrência de microdontia do incisivo lateral superior, caninos deslocados para palatino e distoangulação dos segundos pré-molares inferiores.

Considerando o alto risco para os distúrbios da dentição em pacientes com fissura de lábio e/ou palato, Stahl et al em 2006 avaliaram a prevalência de sintomas específicos de Hoffmeister's "genetically determined predisposition to disturbed development of the dentition". Os sintomas mais prevalentes encontrados nos 4 grupos de fissura (fissura de lábio e lábio e alvéolo, fissura de palato, fissura unilateral de lábio e palato e fissura bilateral de lábio e palato) foram comparados com suas frequências no número total de pacientes do estudo. Os sintomas avaliados foram: microdontia, agenesia, supranumerários, número excessivo de cúspides, posição dentária atípica, atraso de erupção, atraso de mineralização, deslocamento, forma atípica de raiz e infraoclusão de molares deciduos. Diferenças significativas correlacionadas aos tipos de fissura foram encontradas somente em relação a dois sintomas e para um terceiro sintoma houve uma tendência para uma frequência específica ao tipo de fissura: infraoclusão de molares deciduos (fissura bilateral de lábio, alvéolo e palato) posição dentária atípica (fissura isolada de palato) e dentes supranumerários (fissura de lábio e lábio e alvéolo). A agenesia dentária foi observada em 43,3% de todos os pacientes com fissura e a porcentagem de agenesia na região da fissura foi de 46,6%. A prevalência de agenesia aumentou com a severidade da fissura, quando a região fissurada foi considerada. Maiores

valores de agenesias foram encontrados para pacientes com fissura completa de lábio e palato unilateral e bilateral (com valores semelhantes de 52,6%).

Outro estudo revelou associação significativa entre a agenesia dentária e dentes supranumerários em pacientes com fissura labiopalatina unilateral (FLPU) (Küchler et al 2011).

Estudos recentes de biologia molecular avaliaram amplamente os genes MSX1 e PAX9 e demonstraram que estão relacionados com a agenesia dentária e hipoplasia dos incisivos. Estes genes atuam sinergicamente no desenvolvimento do lábio superior, ligando assim o desenvolvimento dentário com a fissura labiopalatina (Nakatomi et al 2002). Adicionalmente, ambos genes são necessários para a expressão de BMP4 no mesênquima em vários estágios da formação dentária (Peters et al 1998, Koskoura et al 2011). As proteínas morfogenéticas de osso (BMP) são as responsáveis pelos primeiros sinais indutivos entre o epitélio e o mesênquima (Townsend et al 2009). Estas proteínas foram identificadas em vários períodos de desenvolvimento dentário, as expressões da BMP2 e BMP7 na fase de botão e a BMP4 durante o alargamento da lâmina dentária (Galluccio, Castellano e Monaca 2012).

Dentes Supranumerários

Os dentes supranumerários são dentes extras aos normalmente presentes nos arcos dentários. A prevalência de dentes supranumerários é de aproximadamente 0,1 a 3,6% na população geral (Silva 2003, Arathi e Ashwini 2005).

Em pacientes com fissura labiopalatina depois da agenesia, a presença de dentes supranumerários na região da fenda foi indicada a segunda alteração dentária mais comum (Ribeiro et al 2003), principalmente afetando o incisivo lateral (Tortora et al 2008).

Em 1957, Ooë já havia proposto, com base em seu modelo de reconstrução

em 3D, que o germe dentário do incisivo lateral superior em humanos pode ter sua origem parcialmente no processo nasal medial e parcialmente no processo maxilar. Por reconstruções 3D, uma contribuição do processo maxilar na formação do incisivo também tem sido demonstrada em camundongos (Peterková et al 1993). A presumida dupla origem do incisivo lateral superior (Ooë 1957) tem sido utilizada para explicar a alta incidência de dois incisivos laterais adjacentes a fissura, mesialmente e distalmente, em pacientes com FLP (Tsai et al 1998). A FLP é causada pela falta de fusão dos processos nasal medial e maxilar, resultante de seu desenvolvimento insuficiente (hipoplasia). Esta falta de união entre os processos leva a não fusão dos dois componentes odontogênicos do incisivo lateral. Seu desenvolvimento separado pode finalmente originar 2 incisivos laterais, um em cada lado da fissura (Hovorakova et al 2006).

Em um estudo retrospectivo realizado no Centro Manitoba em 38 pacientes com fissura labiopalatina, 28 (73,7%) apresentaram pelo menos uma agenesia dentária ou dente supranumerário na dentição permanente, dois pacientes deste grupo apresentaram agenesia dentária e dentes supranumerários e dois pacientes apresentaram dentes supranumerários sem agenesia dentária. Apenas quatro pacientes apresentaram somente dentes supranumerários, todos localizados a distal do lado fissurado e nenhum dente supranumerário foi detectado fora da área da fissura bilateral (Halpern e Noble 2010).

Também em indivíduos com FLP os dentes supranumerários são mais frequentes na dentição decídua que na permanente (Damante, Freitas e Moraes 1973).

Tortora et al (2008) descreveram prevalência de dentes supranumerários de 7,3% para os incisivos laterais e 1,2% para os incisivos centrais em pacientes com FLPU e nenhum caso observado fora da área fissurada. Küchler et al (2011) encontraram prevalência de 5% em relação a dentes supranumerários em indivíduos fissurados. No estudo comparativo realizado por Akcam et al (2010) foram observadas ocorrências de 1,9 a 10% nos grupos de fissura unilateral de lábio e palato e fissura de palato.

A prevalência de dentes supranumerários em indivíduos fissurados é inversamente proporcional a extensão da fissura (Ranta 1986). Os resultados de Wu et al (2011) ilustram esta afirmação; FL 15%, FLA 9,7% e FLPU 4,8%.

Uma associação interessante entre agenesia dentária e dentes

supranumerários nos indivíduos com FLP foi demonstrada no estudo de Kuchler et al (2011). A manifestação conjunta dessas anomalias é muito rara na população geral e não existe prevalência estimada publicada desse fenômeno (Bateman and Mossey 2006, Kuchler et al 2008).

Microdontia

Microdontia é a diminuição do tamanho dentário em relação ao arco dentário ou aos dentes adjacentes.

Na população geral, a associação entre as alterações de tamanho e número dentário foram confirmadas por vários autores (Garn Lewis e Vicinus 1963, Baccetti 1998, Garib et al 2010). Geralmente a agenesia unilateral do incisivo lateral superior manifesta-se em conjunto com microdontia do dente contralateral (Garib et al 2010). Aproximadamente 20% dos pacientes com agenesia de segundos pré-molares também apresentam microdontia dos incisivos laterais superiores (Garib Peck e Gomes 2009). Indivíduos com agenesia mostram uma redução significativa no tamanho dentário, porém essa microdontia não se mostra uniforme, pois os dentes anteriores apresentam-se mais reduzidos do que os posteriores (pré-molares e molares) (Garib et al 2010). Diante de agenesias múltiplas, a redução do tamanho dentário é ainda mais marcante (Garn e Lewis 1970). A microdontia do ILS mostrou-se também associada com a infraoclusão dos primeiros molares superiores (Baccetti 1998).

O tamanho e morfologia da coroa dos dentes permanentes podem ser indicadores parciais das condições de saúde e da capacidade de crescimento da pessoa (Garn Osborne e McCabe 1979). O tamanho dentário em indivíduos com fissura de lábio e/ou palato encontra-se diminuído em relação aos sem fissura (Halpern e Noble 2010). Fato que pode estar associado ao comprometimento do potencial de crescimento nesses indivíduos, incluindo a redução do tamanho e alteração da morfologia de coroa e raiz (Werner e Harris 1989). Comparando indivíduos com fissura unilateral, bilateral, isolada de palato e um grupo controle, os três grupos fissurados mostraram dimensões dentárias mesiodistal e bucolingual menores que as do grupo controle (Foster e Lavelle 1971, Walker et al 2009).

Do ponto de vista genético, sugeriu-se que a microdontia represente uma variação do mesmo defeito que produz a agenesia (Pinho et al 2005), baseando-se em estudos que demonstraram a associação entre agenesia com microdontia do dente contralateral (Lyngstadaas et al 1996). Também é considerada a possibilidade de que a microdontia do ILS no lado não fissurado seja uma leve manifestação de uma fissura bilateral (Pedro et al 2012).

Em indivíduos com fissura a microdontia foi encontrada predominantemente no lado fissurado, mas outras anomalias de forma foram observadas não apenas no lado da fissura, mas também no lado não fissurado, particularmente na região anterior superior (Akcam et al 2010). Segundo Stahl et al (2006) a microdontia foi a anomalia mais predominante do seu estudo após a agenesia, sem considerar a área da fissura.

Infraoclusão dos molares decíduos

A infraoclusão dos molares decíduos acomete aproximadamente 8,9% das crianças e caracteriza-se pela localização da face oclusal dos molares em questão abaixo do plano oclusal (Kuroi 1981). Sugere-se que a infraoclusão dos molares represente uma consequência da anquilose dentária. Em algum ponto da raiz, uma ponte de tecido mineralizado substitui o espaço do ligamento periodontal, unindo osso alveolar e cimento. A partir desse momento, o dente inapta a desenvolver-se no sentido vertical vai ficando progressivamente em infraoclusão, à medida que a face cresce (Garib et al 2010).

Estudos revelaram que a infraoclusão é de tipo hereditário, encontrando casos com antecedentes familiares, gêmeos monozigóticos e em associação a outras anomalias dentárias, sugerindo um envolvimento genético da infraoclusão (Cozza et al 2004). Kuroi (1981) verificou que a prevalência de infraoclusão dos molares decíduos (IMd) aumenta em irmãos de pacientes afetados alcançando o dobro do esperado na população sem infraoclusão.

Além disso, o incremento na prevalência de agenesia dentária, microdontia e distoangulação dos pré-molares em pacientes com infraoclusão sugere uma relação

biológica comum entre estas anomalias dentárias e seu comprometimento genético (Shalish et al 2010). Foi observado que pacientes com IMd apresentaram prevalência aumentada de outras anomalias dentárias genéticas como agenesia de segundos pré-molares, microdontia do incisivo lateral, erupção ectópica do primeiro molar e dos caninos superiores para palatino (Baccetti 1998). Garib, Peck, Gomes (2009) verificaram que 25% dos pacientes com agenesia de segundos pré-molares apresentaram infraoclusão dos molares decíduos, mostrando um risco três vezes maior de desenvolver a infraoclusão do que o restante da população em geral.

A infraoclusão de um molar decíduo não influencia o ritmo da odontogênese do sucessor permanente que, geralmente, irrompe na época esperada, com no máximo 6 meses de atraso. Portanto, a infraoclusão suave ou moderada requer apenas acompanhamento longitudinal. Contrariamente, a infraoclusão severa, assim classificada quando o plano oclusal do molar decíduo afetado já se encontra abaixo do ponto de contato com os dentes vizinhos, necessita de intervenção. Nessas condições, o molar decíduo não pode mais funcionar como mantenedor de espaço, existe o risco de redução no perímetro da arcada além da probabilidade do dente decíduo ficar totalmente subgingival com a progressão da infraoclusão. Baseado nessas justificativas, a conduta terapêutica mais coerente consiste na extração do dente decíduo afetado e na instalação de um aparelho mantenedor de espaço (Garib et al 2010).

Em pacientes com fissura, os achados de Stahl (2006) revelaram uma prevalência de infraoclusão dos molares decíduos de 7,2%. A infraoclusão em molares inferiores foi 5,1 vezes mais frequente do que os superiores.

Aranha et al (2004) verificaram, por meio de exame clínico, a prevalência de anquilose dentária em 330 indivíduos com fissura de lábio e/ou palato, com idades entre 5 a 12 anos, de ambos os gêneros. Os dados foram analisados em relação ao gênero, faixa etária (5-7, 8-10, 11-12 anos), tipo de fissura, dentes e arcos afetados. O grupo total mostrou prevalência de 18%, sem diferenças estatisticamente significativas entre os sexos e tipos de fissuras. A anquilose foi mais frequente na mandíbula, primeiros molares inferiores e entre crianças na faixa etária de 8-10 e 11-12 anos.

Na população geral a infraoclusão dos molares decíduos foi relacionada com a agenesia do segundo pré-molar (Baccetti 1998, Bjerklin et al 1992). Outra frequente associação ocorreu com o deslocamento palatino do canino (DPC) (Peck,

Peck e Kataja 1996) e com a rotação lateral do incisivo lateral superior (Baccetti 2000). Também a IMd encontrou-se associada com a erupção ectópica dos primeiros molares permanentes superiores, erupção ectópica dos caninos superiores e agenesia dos segundos pré-molares (Bjerklin Kurol e Valentin 1992).

Em indivíduos com fissura associações estatisticamente significativas foram observadas entre a presença de infraoclusão e a ocorrência de agenesia dentária, microdontia do ILS e DPC. Estas associações suportam a hipótese de fatores etiológicos genéticos compartilhados. Clinicamente, a infraoclusão pode ser considerada um marcador precoce para o desenvolvimento de outras anomalias dentárias posteriormente (Shalish et al 2010).

Erupção Ectópica dos Primeiros Molares Permanentes

A erupção ectópica do primeiro molar permanente superior (EE1MS) ocorre quando o dente desvia-se demasiadamente para mesial durante sua trajetória irruptiva e acaba por estimular a reabsorção prematura da raiz dos segundos molares decíduos. Tem sido atribuída a fatores sistêmicos e locais e a média de ocorrência na população em geral é entre 2 e 6% (Bjerklin e Kurol 1981).

Aproximadamente metade dos casos apresenta um caráter reversível, e o primeiro molar superior acaba por irromper espontaneamente na arcada dentária. Nos casos irreversíveis, os primeiros molares, inaptos a reabsorver o esmalte dentário, permanecem retidos por cervical da coroa dos segundos molares decíduos (Garib et al 2010).

Estudos na população sem fissura demonstram uma predisposição genética desta anomalia pelo aumento de prevalência nas famílias de pacientes afetados e pela associação frequente com outras anomalias dentárias de caráter genético, como a infraoclusão dos molares decíduos, a erupção ectópica dos caninos superiores e a agenesia de segundos pré-molares (Bjerklin Kurol e Valentin 1992). A EE1MS encontrou-se diretamente associada à reabsorção prematura dos molares decíduos, infraoclusão dos molares decíduos e transposição do canino superior.

Sugeriu-se também uma importante relação com fatores locais como a discrepância do tamanho dentário (Baccetti 2000).

Em pacientes com fissuras que envolvem o palato a prevalência de erupção ectópica varia entre 19,6 a 20,6%, e possivelmente está relacionada ao menor comprimento ântero-posterior e retroposição da maxila em relação à base do crânio (Silva Filho et al, 1990, Silva Filho Albuquerque e Costa 1993, Silva Filho et al 1996).

Transposição entre canino e primeiro pré-molar superior

A transposição dentária é definida como uma forma de erupção ectópica na qual um dente permanente se desenvolve e irrompe em uma posição normalmente ocupada por outro dente permanente (Shapira et al 1989). A forma mais comum de transposição ocorre entre o canino e o primeiro pré molar superiores (Mx.C.P1). A transposição dentária é um fenômeno raro, com prevalência entre 0.135 e 0.51 % e varia de acordo com a raça e região estudada (Ruprecht et al 1985, Burnett 1999).

Aproximadamente em 1/4 dos casos expressa-se bilateralmente, com uma ocorrência predominante no gênero feminino (proporção entre os gêneros = 1,5:1).

Estudos na população geral indicam elevada prevalência de agenesia dentária em associação com a Mx.C.P1 (Peck, Peck e Attia 1993) e com o PDC (Peck, Peck e Kataja 1996). Além disso, a transposição dentária encontrou-se associada com a agenesia de outros dentes permanentes em aproximadamente 37% dos casos e com microdontia dos ILS em 16% dos casos (Peck, Peck e Attia 1993).

Em pacientes com FLPU a transposição esteve associada significativamente com agenesia dentária (Kuchler et al 2011). A prevalência de transposição em indivíduos com fissura é duas vezes maior que na população sem fissura (Tolarová 1987). Sugeriu-se que a transposição dentária tenha etiologia genética, relacionada a outras anomalias dentárias e à fissura labiopalatina (Letra et al 2007).

Disto-angulação dos segundos pré-molares inferiores

A ectopia mais comumente observada nos segundos pré-molares inferiores refere-se à distoangulação do germe dentário (Matteson, Kantor e Proffit 1982). Tal ectopia pode estar relacionada com a agenesia do segundo pré-molar inferior homólogo (Shalish et al 2002).

A ocorrência da distoangulação na população em geral é bastante rara, considerando-se sua prevalência de 0,19%. Diferentemente, em pacientes com agenesia de pelo menos um segundo pré-molar, essa prevalência aumenta para 7,8%. Shalish et al (2002) sugeriram que a disto-angulação do segundo pré-molar inferior pode representar um subfenótipo da agenesia dentária.

A distoangulação dos segundos pré-molares inferiores não é observada somente em indivíduos com agenesia unilateral dos segundos pré-molares inferiores, mas também em pacientes com agenesia dos segundos pré-molares superiores. Aproximadamente 25% dos casos de distoangulação foram observados em pacientes com agenesia de pré-molares superiores, enquanto os outros 75% dos pacientes com essa ectopia apresentavam agenesia unilateral dos segundos pré-molares na arcada inferior (Garib et al 2009).

Essa ectopia define-se em estágios precoces da odontogênese e geralmente se autocorrige, sem intervenções. À medida que a rizogênese se processa, o germe vai assumindo uma posição cada vez mais vertical, até irromper espontaneamente na arcada dentária. Acompanhar o desenvolvimento dentário longitudinalmente constitui geralmente o único procedimento necessário (Garib et al 2010).

Foi comprovado que a distoangulação dos segundos pré-molares inferiores (D2PMI) está relacionada com a agenesia do segundo pré-molar inferior homólogo (Shalish et al 2002) e dos segundos pré-molares superiores (Garib, Peck e Gomez 2009). Além do mais, estudos mostraram associações significantes entre a D2PMI com o ILS conóide, microdontia, agenesia, DPC, infraoclusão dos molares decíduos e transposições dentárias (Baccetti 1998).

Sugeriu-se também que a D2PMI esteja associada, além da agenesia, com a fissura labiopalatina (Shalish et al 2007), anomalias que estão relacionadas com o gene homeobox MSX1 (Shalish Chaushu e Wasserstein 2009). Além disso, foi observado atraso no desenvolvimento dentário em pacientes com inclinação distal do segundo pré molar inferior (Shalish Chaushu Wasserstein 2009).

Uma observação interessante em pacientes com fissura é que a D2PMI afeta normalmente ambos os lados, independentemente do lado da fissura. Esta observação aumenta a evidência acumulada mostrando que várias anomalias de desenvolvimento dentárias associadas à fissura não se restringem ao lado fissurado. Tanto a agenesia como a D2PMI parecem estar associadas com o atraso da formação dentária, uma condição frequentemente observada em associação com a fissura (Shalish et al 2007).

2. PROPOSIÇÃO

2. PROPOSIÇÃO

Avaliar em indivíduos com fissura labiopalatina completa unilateral, por meio de análise radiográfica da dentadura mista:

1. a prevalência de anomalias dentárias.
2. a comparação entre os lados fissurado e não fissurado na ocorrência de anomalias dentárias.
3. as associações entre as anomalias dentárias.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

CASUÍSTICA

Este estudo retrospectivo avaliou radiografias panorâmicas de indivíduos caucasóides com fissura completa de lábio e palato unilateral não sindrômica obtidas dos arquivos de documentação ortodôntica do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo (HRAC-USP). O critério de seleção da amostra incluiu indivíduos na faixa etária entre 7-11 anos (nascidos entre os anos de 1999 e 2004) que tinham radiografias com boa qualidade disponíveis no arquivo, permitindo avaliação confiável das anomalias dentárias. Estes critérios de inclusão foram seguidos até a obtenção de uma amostra de 500 indivíduos.

A história odontológica, coletada do prontuário dos pacientes foi utilizada para confirmar a realização prévia de possíveis exodontias.

As radiografias panorâmicas foram utilizadas para investigar a presença das seguintes anomalias:

- 1 – agenesia de dentes permanentes (com exceção de 3^{os} molares)
- 2 – dentes supranumerários
- 3 – microdontia dos incisivos laterais superiores
- 4 – infraoclusão dos molares decíduos
- 5 – três tipos de ectopias dentárias: angulação distal dos segundos pré-molares inferiores, transposição do canino e primeiro pré-molar superiores e irrupção ectópica do primeiro molar permanente superior.

- Agenesia dentária - ausência de pelo menos de um dente com base na idade do indivíduo. A agenesia do 2^o pré-molar foi avaliada somente em indivíduos maiores de 8 anos de idade. Não foi considerada a agenesia de terceiros molares considerando-se que a idade crítica para confirmar a agenesia deste dente é 14 anos (Garn e Lewis 1962).
- Dentes supranumerários - definidos como dentes adicionais aos da série normal, considerados a partir da sua formação inicial avaliada radiograficamente.
- Microdontia - redução no tamanho dentário (Kocabalkan e Özyemisci 2005).

- Infraoclusão de molares decíduos - dente abaixo do plano oclusal, para dentes irrompidos que, posteriormente, tornaram-se anquilosados (Mundstock e Prietish 1994). A infraoclusão dos molares decíduos foi determinada pela inspeção visual e considerada quando o dente encontrou-se pelo menos 1mm abaixo do plano oclusal dos dentes adjacentes, podendo haver extrusão do antagonista (Delgado e Moraes 1999).
- Ectopias Dentárias:
 1. Transposição dentária - definida como a erupção ectópica, na qual um dente se desenvolve no espaço normalmente ocupado por outro (Küchler et al 2008).
 2. Irrupção ectópica do 1º molar permanente - alteração no trajeto de irrupção normal de um germe dentário, restrita aos dentes permanentes (Pithon e Bernardes 2006).
 3. Distoangulação do 2º pré-molar inferior - inclinação para distal da coroa dentária em relação ao seu eixo longitudinal. Para o diagnóstico da distoangulação dos segundos pré-molares inferiores foi usado como referência o rebordo inferior mandibular, critério descrito por Shalish et al (2002).

A ocorrência destas anomalias foi comparada entre os lados fissurado e não fissurado tanto na maxila como na mandíbula.

MÉTODOS

As radiografias panorâmicas foram avaliadas por um único examinador experiente em avaliação radiográfica em uma sala escura, sobre um negatoscópio. Quando outras radiografias estavam disponíveis no arquivo junto com a radiografia panorâmica, como periapicais e oclusais, estas foram utilizadas para confirmar o diagnóstico.

Antes do início da coleta de dados foi realizado um estudo piloto em 50 radiografias que foram analisadas duas vezes, com intervalo de uma semana, para avaliação do grau de concordância intra-examinador e foram obtidos valores de Kappa $\geq 0,77$.

Os dados obtidos foram registrados em planilha do Excel, divididos por lado fissurado e não fissurado. Para análise dos dados de prevalência e comparação entre os lados fissurado e não fissurado foram considerados todos os dentes presentes. Porém, para análise da associação das anomalias foi excluído o incisivo lateral da área da fissura, uma vez que sua presença está comprometida pelos próprios fatores anatômicos da região da fissura. Os achados foram descritos detalhadamente em porcentagens e foram determinadas associações entre as alterações e seus índices de prevalência.

O teste estatístico utilizado foi o teste de Mc Nemar para determinar a associação entre os lados fissurado e não fissurado e entre as anomalias dentárias presentes, sendo adotado um nível de significância de $p < 0,05$.

4. RESULTADO

4. RESULTADOS

Dos 500 pacientes avaliados, 188 eram do sexo feminino (37,6%) e 312 masculino (62,4%). O lado esquerdo representou 61,2% (306) e o direito 38,8% (194) das fissuras. A distribuição da amostra em relação ao sexo, idade e lado da fissura é apresentada na Tabela 1. No total, a fissura labiopalatina ocorreu com maior frequência no gênero masculino e principalmente no lado esquerdo.

Tabela 1 – Distribuição da amostra com base na idade, sexo e lado da fissura.

Idade (anos)	masculino	Feminino	Total
7	25	24	49
8	133	84	217
9	108	64	172
10	41	14	55
11	5	2	7
Total	312 (62,4%)	188 (37,6%)	500 (100%)
Lado da Fissura			
Esquerdo	193 (61,9%)	113 (60,1%)	306 (61,2%)
Direito	119 (38,1%)	75 (39,9%)	194 (38,8%)

Na amostra analisada, 471 indivíduos (94,2%) apresentaram pelo menos uma anomalia dentária, 292 (58,4%) pelo menos uma agenesia, 168 (33,6%) microdontia, 48 (9,6%) dentes supranumerários, 37 (7,4%) transposição, 87 (17,4%) infraoclusão, 36 (7,2%) erupção ectópica do primeiro molar permanente, 65 (13%) distoangulação do segundo pré- molar inferior e 29 (5,8%) nenhuma anomalia dentária (Figura 2).

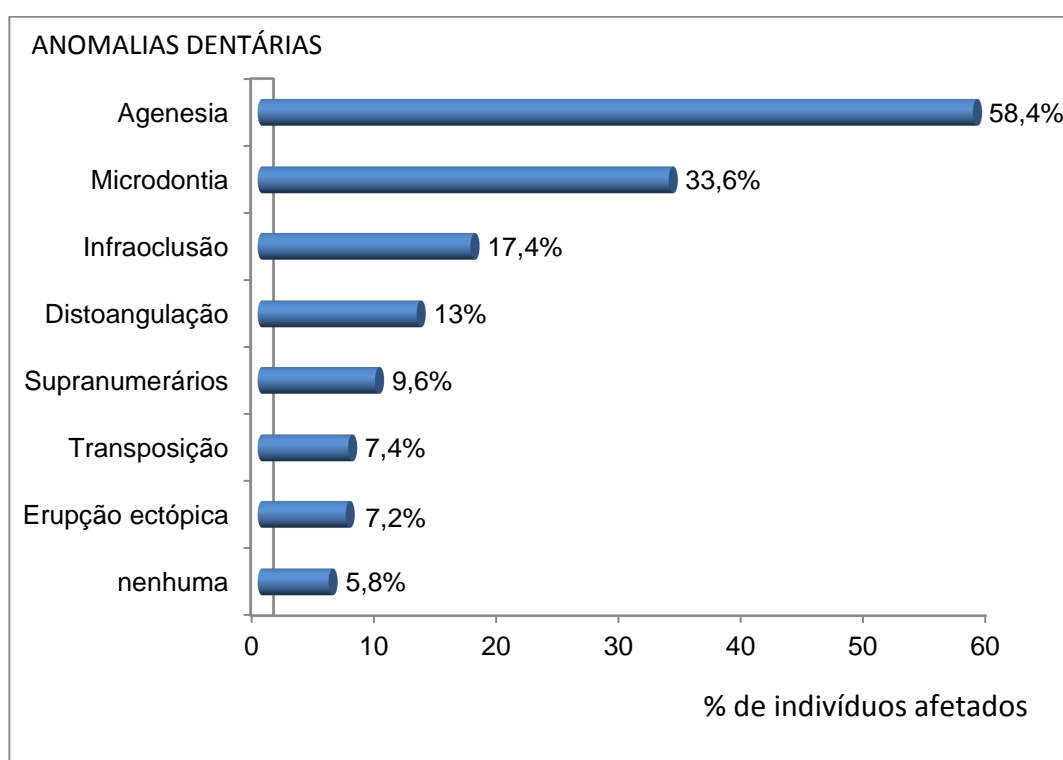


Figura 2 – Prevalências de anomalias dentárias em indivíduos com fissura completa de lábio e palato unilateral (n=500).

O grupo afetado (471 indivíduos) apresentou 1015 dentes com distintas anomalias. Quando comparados os lados fissurado e não fissurado, o LF demonstrou maior prevalência de anomalias dentárias (738/1015 – 72,7%) em relação ao LNF (277/1015 – 27,3%), principalmente de dentes supranumerários, microdontia, agenesia e transposição do canino com o primeiro pré-molar superior (Figura 3).

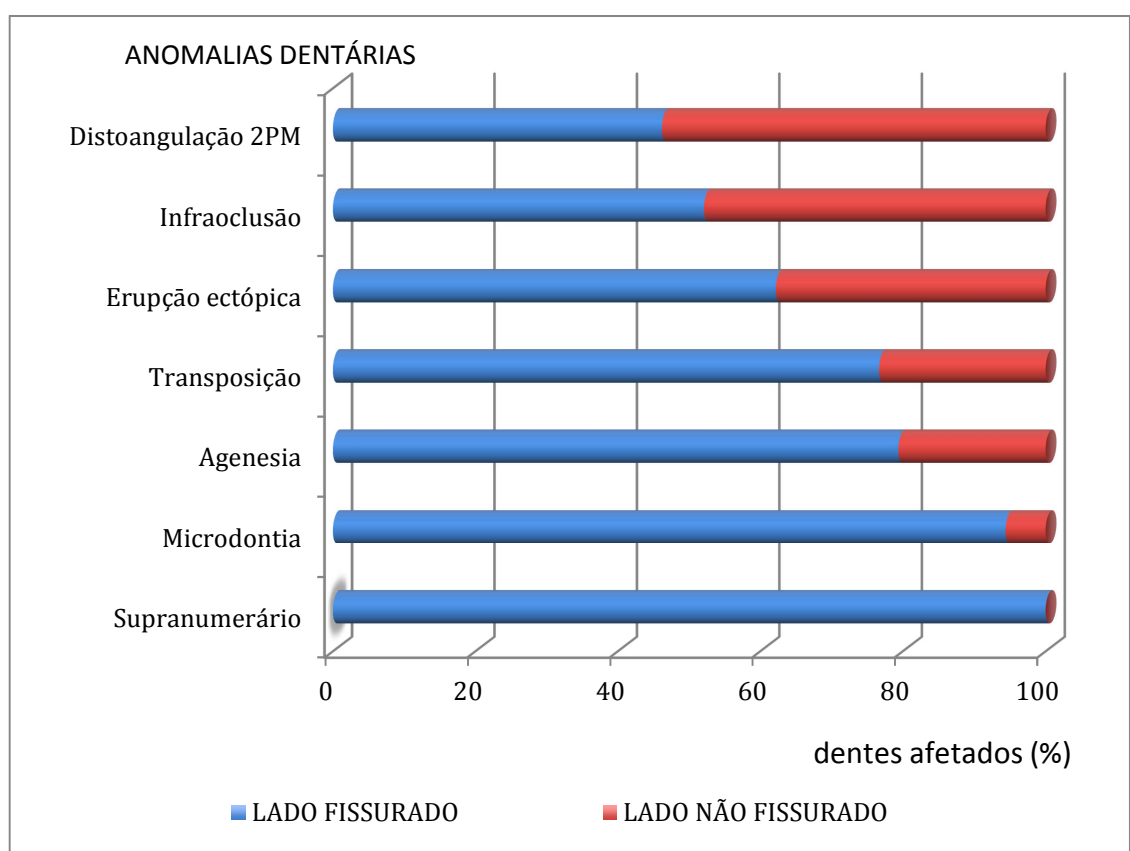


Figura 3 – Distribuição de dentes afetados por anomalia em relação aos lados fissurado (LF) e não fissurado (LNF).

A distribuição percentual das anomalias dentárias em relação aos 1015 dentes afetados e em relação aos lados fissurado e não fissurado está exposta na Figura 4. Verificou-se no lado fissurado (LF) 335 dentes ausentes, 175 com microdontia, 48 dentes supranumerários, 33 com transposição, 75 em infraoclusão, 28 com erupção ectópica e 43 distoangulações dos segundos pré-molares. No lado não fissurado (LNF) 121 agenesias, 10 microdontias, 10 transposições, 69 em infraoclusão, 17 com erupção ectópica e 50 distoangulações dos segundos pré-molares inferiores (Figura 4).

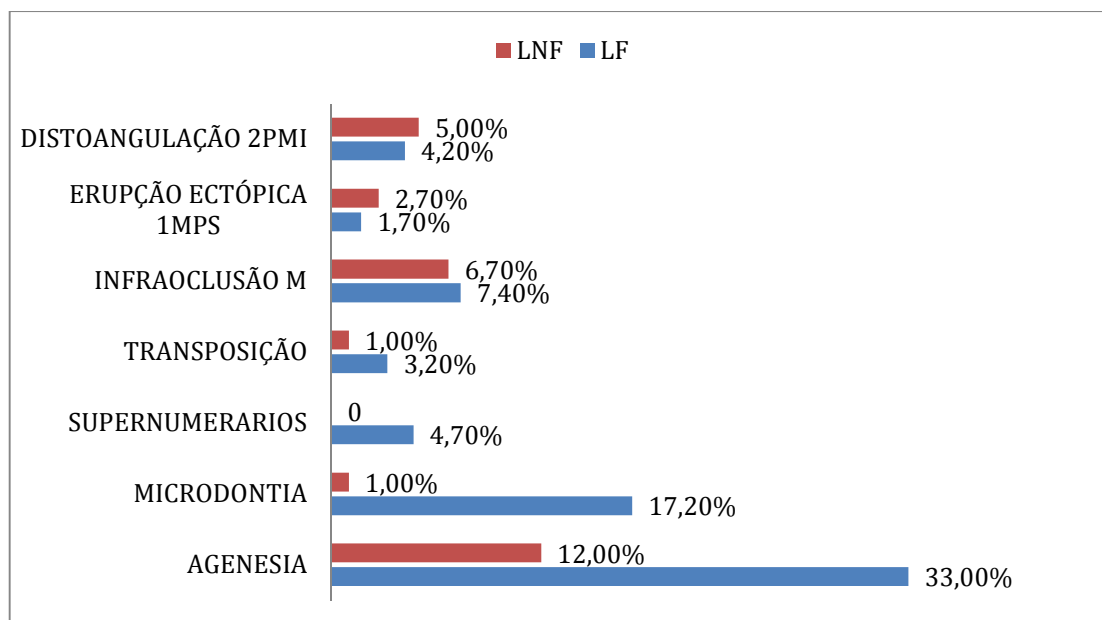


Figura 4. Distribuição percentual das anomalias dentárias em relação aos lados fissurado (LF) e não fissurado (LNF).

A anomalia dentária mais prevalente na amostra analisada foi a agenesia. Dos 456 casos de agenesia encontrados (335 no LF e 121 no LNF), apenas 7 foram de primeiros pré-molares (5 superiores e 2 inferiores) com a maioria ocorrendo do lado fissurado (5). Os dentes mais afetados foram os incisivos laterais e segundos pré-molares superiores (Figura 5).

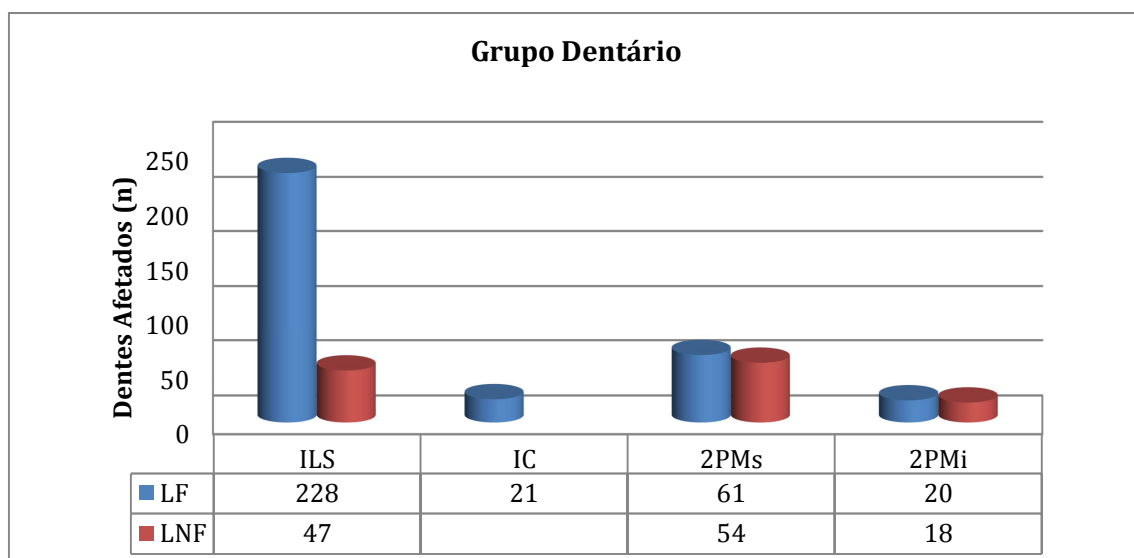


Figura 5 – Número e grupos de dentes afetados por agenesia

A comparação da ocorrência de anomalias dentárias entre os lados fissurado e não fissurado também foi realizada excluindo-se os incisivos laterais da área da fissura, para eliminar a possível interferência de fatores anatômicos locais da fissura em sua etiologia. Os dados confirmam que mesmo sendo excluídos os IL, a prevalência de anomalias dentárias continua sendo maior no lado fissurado quando comparado com o LNF para dentes supranumerários, microdontia e agenesia (Figura 6).

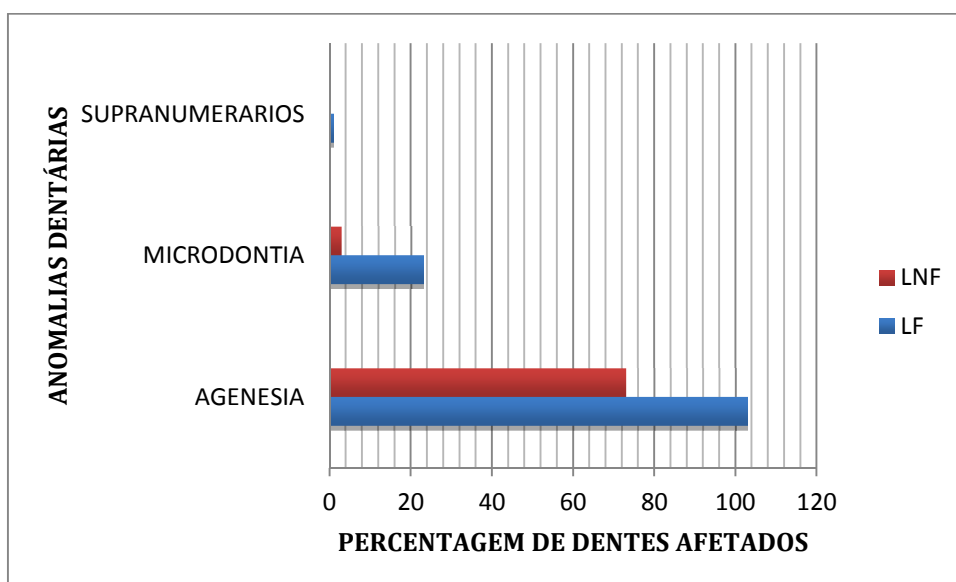


Figura 6 – Distribuição de anomalias dentárias que afetam a área fissurada, excluindo-se os incisivos laterais.

Os dados da ocorrência de agenesia dentária fora da área da fissura, considerando os 500 indivíduos da amostra, demonstraram valores de 9,4% (47/500) para o incisivo lateral do lado não fissurado, 17,4% (87/500) para os segundos pré molares superiores e 6% (30/500) para os segundos pré molares inferiores.

O Quadro 1 expressa a presença ou ausência da anomalia. No caso da agenesia em associação com a microdontia, de 500 pacientes, 52 apresentaram agenesia com microdntia, 11 agenesia com supranumerários e 20 agenesia com transposição. Outra associação relevante foi a infraoclusão com a erupção ectópica, presente em 12 indivíduos.

Quando considerada a prevalência total de agenesias, associações estatisticamente significativas foram observadas entre agenesia-microdontia ($<0,001$), agenesia-supranumerários ($<0,001$), agenesia-transposição ($<0,001$) e da infraoclusão-EE1M (0,004) (Quadro 1).

Quadro 1 - Dados utilizados para o teste de McNemar para avaliar a associação entre as anomalias dentárias.

ANOMALIA	Agenesia		MCNEMAR	p
Microdontia	52	116	43,07	0
	242	91		
Supranumerários	11	37	189,47	0
	283	167		
Transposição	20	17	225,21	0
	274	189		
Infraoclusão	53	34	154,31	0,33
	241	172		
Erupção ectópica 1º MP	24	12	234,21	0,16
	270	194		
Distoangulação	40	27	181,76	0,43
	254	179		
	Microdontia			
Supranumerário	2	46	96,38	0,29
	166	289		
Transposição	14	23	96,41	0,99
	154	308		
Infraoclusão	29	58	31,2	0,48
	137	276		
Erupção ectópica 1º MP	11	25	95,213	0,66
	157	307		
Distoangulação	19	46	53,35	0,78
	149	286		

	Supranumerários			
Transposição	2	35	1,235	0,81
	46	417		
Infraoclusão	8	79	12,134	0,55
	40	373		
Erupção ectópica 1º MP	3	33	1,551	0,605
	45	419		
Distoangulação	3	62	2,39	0,92
	45	390		

ANOMALIA	Transposição		MCNEMAR	P
Infraoclusão	9	78	22,65	0,12
	28	385		
Erupção ectópica 1º MP	0	34	0,056	0,81
	37	429		
Distoangulação	6	59	8,1	0,27
	31	404		

	Infraoclusão			
Erupção ectópica 1º MP	12	24	25,25	0,0044
	75	389		
Distoangulação	10	55	3,34	0,67
	77	358		

	Erupção Ectópica			
Distoangulação	3	52	4,29	0,68
	32	413		

Associação estatisticamente significativa foi observada entre a prevalência de agenesia do incisivo lateral com agenesia dos segundos pré-molares permanentes, sendo que 59 indivíduos apresentaram ambas as anomalias (Quadro 2).

Quadro 2 – Teste de MacNemar: Associação entre Agenesia do incisivo lateral com agenesia dos segundos pré-molares permanentes.

	AGENESIA ILS		MCNEMAR	p
AGENESIA 2PM	59	40	98,28	0
	192	209		

Aplicando-se o teste de McNemar com a exclusão dos incisivos laterais da área da fissura, observou-se associação estatisticamente significativa ($<0,0001$) entre agenesia com microdontia e agenesia com transposição (Quadro 3).

Quadro 3 - Dados utilizados para o teste de McNemar excluindo-se os Incisivos laterais da área da fissura

	AGENESIA		MCNEMAR	p
Microdontia	8	27	71,55	0,0001
	136	329		

Transposição	10	27	75,11	0,0001
	140	323		

5. DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

Indivíduos com fissura labiopalatina exibem maior prevalência de distúrbios do desenvolvimento dentário quando comparados com a população geral (Ranta, 1986, Shapira et al 2000, Slayton et al 2003, Letra et al 2007, Menezes and Vieira 2008). Portanto, a avaliação detalhada de sua dentição é essencial para a realização um tratamento oportuno e eficaz. A partir desse conhecimento podem ser determinadas estratégias para a prevenção de problemas odontológicos de manifestação tardia.

Estudos anteriores estabeleceram que as fissuras bucais apresentam dimorfismo sexual: FL/P é mais comum no sexo masculino e FP é mais prevalente no sexo feminino (Carinci et al 2003, Martelli- Junior et al 2007). Os resultados do presente estudo, que avaliou somente casos de fissura completa de lábio e palato unilateral estão de acordo com estes dados, com a amostra apresentando predomínio de indivíduos do sexo masculino (62,4%) (Figura 1).

A alta ocorrência de anomalias dentárias observada no grupo estudado (94,2%) reflete a proporcionalidade das alterações em relação a extensão da fissura, uma vez que foram avaliados somente indivíduos com fissura completa de lábio e palato unilateral, um dos tipos mais abrangentes .

Para avaliação das anomalias dentárias e suas associações foram agrupados os indivíduos do sexos masculino e feminino, considerando relatos anteriores da literatura que não encontraram diferenças significativas de ocorrência entre os sexos (Ribeiro et al 2003, Camporesi et al 2010, Pedro et al 2012).

A agenesia dentária foi a anomalia mais prevalente, sendo observada em 58,4% dos indivíduos avaliados (Figura 2). Este número foi significativamente maior do que o observado na população geral (3.2% to 7.6%, Polder et al 2004) e está em concordância com vários estudos realizados em indivíduos com fissura como: Wu et al (2011) - 56,7%, Tsai et al (1998) - 51,8% e ligeiramente mais alto do que o relatado em outros estudos (43,3% por Pegelow, Alqadi e Linder-Aronson Karsten (2011), 49,8% por Ribeiro et al (2003) e abaixo de valores como 67,6% relatados por Aizenbud et al (2005), 74% por Shapira et al (2000) e 75,9% por Cassolato et al (2009) nos grupos respectivos de fissura completa de lábio e palato unilateral.

A prevalência elevada de agenesia em crianças com fissura de lábio e palato pode ser resultado não apenas de fatores genéticos que afetam diretamente a

agenesia, mas especialmente dos próprios fatores etiológicos que causam a fissura (Camporesi et al 2010). Embriologicamente, mecanismos semelhantes ocorrem no desenvolvimento dos dentes, do lábio e do palato com provável relação etiológica comum entre a presença da fissura labiopalatina e a constatação de agenesias dentárias.

Quando avaliados os grupos dentários mais afetados pela agenesia, um número mais elevado foi observado para o incisivo lateral do lado fissurado (228), seguidos pelos segundos pré molares superiores (61) (Figura 5). A literatura é unânime quanto à maior ocorrência de agenesia do IL, em casos de fissura completa de lábio e palato (Ribeiro et al 2003, Tortora et al 2008, Cassolato et al 2009, Akcam et al 2010, Camporesi et al 2010).

Tsai et al (1998) sugeriram que a deficiência de massa mesenquimal na área da fissura diminui o potencial odontogênico para o incisivo lateral superior (ILS). A lâmina dentária do ILS se forma em uma área crítica de fusão óssea (Thesleff 1996) e, portanto, este é o dente mais susceptível a alterações. O ILS do lado fissurado geralmente é afetado por agenesia, microdontia, dente supranumerário ou irrompe fora de sua posição regular (Vichi e Franchi 1995, Lai et al 2009).

Assim, para eliminar a influência de fatores anatômicos locais na etiologia das anomalias dentárias em indivíduos com fissura labiopalatina, alguns estudos não incluem a agenesia do ILS no lado fissurado, por considerarem sua manifestação uma consequência natural dos fatores de desenvolvimento locais que provocaram a fissura (Stahl et al 2006, Letra et al 2007, Menezes e Vieira 2008, Pedro et al 2012).

A análise da ocorrência de agenesia fora da área da fissura demonstrou maior prevalência para os segundos pré-molares superiores, seguidos do incisivo lateral superior e segundo pré-molar inferior (Figura 6).

A taxas de prevalência de hipodontia de segundos pré molares superiores observadas neste estudo, (17,4%- 87/500) esteve entre os parâmetros de valores mencionados em outros trabalhos da literatura realizados em indivíduos com o mesmo tipo de fissura (4,9 - 20,2%) (Ribeiro et al 2003, Tortora et al 2008, Camporesi et al 2010). Considerando-se que a agenesia de segundo pré molar é uma anomalia dentária que não pertence espacialmente a área da fissura (ocorre mais posteriormente no arco dentário) a alta ocorrência dessa anomalia pode sugerir a influência de fatores genéticos. A mutação dos genes MSX1 e PAX9 que contribuem para a agenesia dentária de dentes posteriores e do incisivo lateral

superior, dentro e fora da área da fissura (Seo et al 2013).

Para o incisivo lateral do lado não fissurado a porcentagem de agenesia foi de (9,4% - 47/500), dado semelhante ao do trabalho de Ribeiro et al 2003 (10%) e superior ao índice encontrado por Tortora et al 2008 – 6,1%.

Os valores observados para os segundos pré-molares inferiores (6% - 30/500) estão de acordo com os citados na literatura para a população geral (Polder et al 2004 - 4,3 a 7,8%) e ilustram a ausência de influência anatômica da fissura, principalmente no arco dentário inferior.

Vale ressaltar que não foi registrado o histórico familiar dos pacientes com agenesia neste estudo, porém sugere-se a realização de novas pesquisas que incluam esse dado, para confirmar a influência restrita da fissura.

Muitos estudos demonstraram que o padrão cônico do incisivo lateral (microdontia) do lado fissurado é mais frequente do que no incisivo contralateral (Ranta 1972, Vichi e Franchi 1995, Tsai et al 1998, Ribeiro et al 2003). Valores de prevalência entre os estudos em indivíduos com fissura apresentam-se bastante variáveis, pois muitas vezes incluem grupos distintos de fissuras. Menores prevalências de incisivos com microdontia foram relatadas por Slayton et al (2003) - 12% e Pegelow et al (2011) - 12,4%. Valores maiores foram encontrados por outros pesquisadores: Al Jamal et al (2010) – 37% e Wu et al (2011) - 48,2%, e são semelhantes aos valores encontrados neste estudo (33,6%) (Figura 2). Essa diferença observada entre os autores pode ser explicada pelo fato de que o critério utilizado no presente estudo, considerou o incisivo lateral permanente do lado fissurado como presente, independentemente de sua forma ou posição e este critério pode ser diferente das definições utilizadas por outros autores.

Neste estudo a hiperdontia do incisivo lateral ocorreu apenas do lado fissurado, com prevalência de 9,6% (Figura 2). Índices inferiores de dentes permanentes supranumerários na área da fissura foram relatados por Ribeiro et al (2003) - 6,4%, Kim e Baek (2006) - 5,4%, Tortora et al (2008) - 7,3% e Wu et al (2011) 3,6%. Prevalências mais elevadas foram observadas por Ranta (1986) - 20,9%, Pegelow, Alqadi e Linder-Aronson Karsten (2011) - 14,9% e Camporesi et al (2010) – 25,2%.

Hovorokova et al (2006) em um estudo microscópico com embriões humanos demonstraram a origem composta da lâmina dentária do incisivo lateral superior, parte seria originado do processo nasal medial e parte do processo maxilar. A

fissura poderia impedir a união das lâminas dentárias, dando como resultado dentes supranumerários.

Indivíduos com fissura completa de lábio e palato apresentaram também alta ocorrência de anomalias dentárias, mesmo fora da área da fissura (Figura 2).

Poucos estudos avaliaram a transposição dentária em indivíduos com fissura, relacionando-a com a sua extensão. Segundo Wu et al (2011) a transposição entre o canino e primeiro pré-molar superior foi encontrada unicamente na FLPU (3,6%) e na FLPB (10,6%), sem registrar casos em fissuras de lábio, alvéolo ou palato isoladas. Cassolato et al (2009) mencionaram prevalência de transposição de 8,6%, valor próximo encontrado no presente trabalho (7,4%).

A prevalência de infraoclusão dos molares decíduos observada neste estudo (17,4%) comparada aos dados da literatura mostra-se superior a de Stahl et al (2006) – 7,2% e próxima a de Aranha et al (2004) – 18%, porém mais elevada que a prevalência relatada para indivíduos sem fissura por Kuroi (1984) – 9%.

Para a erupção ectópica do primeiro molar permanente superior a ocorrência de 7,2% neste trabalho, encontra-se incluída na faixa de 1,9 a 10%, relatada por Akcam et al 2010, mas abaixo da prevalência de 20% mencionada no trabalho de Silva Filho et al 1993, para pacientes com fissura completa de lábio e palato unilateral.

Alguns fenótipos resultantes dos distúrbios do desenvolvimento dentário ocorrem apenas por um período curto, durante o desenvolvimento dentário (por exemplo, a infraoclusão de molares decíduos e a reabsorção do segundo molar primário por erupção ectópica do 1MP). Como foram avaliadas as radiografias de indivíduos na faixa etária de 7 a 11 anos, os valores dessa prevalência podem estar subestimados.

A distoangulação do segundo pré molar inferior foi observada em 13% dos casos avaliados (n=500), valor superior ao encontrado na população em geral, (0,19% - Shalish et al 2002). A ocorrência de disto angulação foi semelhante entre os lados fissurado e não fissurado (4,2 e 5%, respectivamente), assim como observado por Shalish et al 2007, de que a angulação anômala do 2PMI afeta normalmente ambos os lados, independentemente do lado da fissura.

O lado fissurado exibiu maior prevalência de anomalias dentárias quando comparado ao lado não fissurado para as seguintes anomalias dentárias: transposição, dente supranumerário, microdontia e agenesia, mesmo quando não foi

considerado o incisivo lateral da região da fissura (Figuras 3 e 6). Ranta (1986) afirmou que em pacientes com fissura completa de lábio e palato unilateral as anomalias dentárias ocorrem com maior frequência do lado fissurado, Estes resultados também concordam com os achados mais atuais de Tortora et al 2008 e Cassolato et al 2009.

Por outro lado, valores similares de ocorrência de infraoclusão de molares deciduos, distoangulação do segundo pré molar inferior e irrupção ectópica do primeiro molar permanente superior foram observados nos lados fissurado e não fissurado (Figuras 3 e 4). Estes dados sugerem a ausência de correlação com os distúrbios de desenvolvimento que envolvem a fissura.

Associações estatisticamente significativas foram observadas entre agenesia e microdontia (<0.001), agenesia e dente supranumerário (<0.001), agenesia e transposição (<0.001) e infraoclusão de molares decíduos e erupção ectópica do primeiro molar permanente (0.004) (Quadro 1).

A maioria dos casos de agenesia, microdontia e dentes supranumerários afetaram mais a região do ILS e, portanto, a associação entre elas poderia estar ligada a fatores locais da fissura e a união dos processos maxilares. Mesmo excluindo-se os incisivos laterais da área da fissura, houve associação estatisticamente significativa ($<0,0001$) entre agenesia com microdontia (Quadro 3). Este dado indica a influência de genes na ocorrência de ambas anomalias, tais como o MSX1 e PAX9 necessários para a expressão de BMP4 no mesênquima em vários estágios de formação dentária (Koskoura et al 2011).

Na população em geral Baccetti 1998 e Miziara et al 2008 observaram associações significantes entre agenesia dos segundos pré-molares com microdontia dos incisivos laterais e Garib et al 2010 encontraram associações significativas entre agenesia do incisivo lateral e a microdontia. Estas anomalias dentárias comumente aparecem juntas no mesmo paciente e a possível explicação é que certas mutações genéticas poderiam causar uma série de expressões fenotípicas diferentes. Tem sido demonstrado que a agenesia dentária é relacionada a uma redução geral do tamanho dentário. Conseqüentemente, a hipodontia e a microdontia tendem a ocorrer no mesmo indivíduo (Aizenbud et al 2005, Camporesi et al 2010).

Também foi observada associação estatisticamente significante entre a prevalência de agenesia do incisivo lateral com agenesia dos segundos pré-molares

permanentes (Quadro 2). Este dado concorda com os resultados do estudo de Garib Peck e Gomes 2009 realizado em indivíduos sem fissura.

Resultados similares de associação entre agenesia dentária e dentes supranumerários nos indivíduos com FLP foi demonstrada no estudo de Kuchler et al (2011). A manifestação conjunta de essas anomalias na população geral não foi descrita na literatura.

A associação entre a agenesia e a transposição foi relatada também no estudo de Kuchler et al (2011) com provável etiologia genética, relacionada a outras anomalias dentárias e à fissura labiopalatina (Letra et al 2007).

Os resultados do presente estudo realizado em pacientes com fissura foram similares aos encontrados por Baccetti (1998) que observou associação entre infraoclusão dos molares decíduos e erupção ectópica do primeiro molar permanente (Quadro 1).

Embora seja difícil a comparação direta dos resultados de prevalência e associações deste estudo com os trabalhos da literatura realizados em indivíduos com fissura labiopalatina, devido a amostras heterogêneas ou número reduzido de indivíduos avaliados, de forma geral não foram encontradas discordâncias relevantes entre os resultados.

No entanto, a realização de estudos futuros com amostras consistentes, com análise de diferentes tipos de anomalias dentárias e suas associações, além da utilização de técnicas de biologia molecular para avaliar os possíveis componentes genéticos na etiologia de anomalias dentárias e da fissura labiopalatina, poderia acrescentar informações importantes para uma condução mais adequada do tratamento desta população específica.

Clinicamente a análise da associação de diferentes anomalias dentárias no mesmo indivíduo é importante, pois o diagnóstico precoce de uma anomalia aumenta o risco de aparecimento de outra, principalmente em indivíduos com fissura labiopalatina, para o sucesso do tratamento interceptivo de potenciais problemas odontológicos.

6. CONCLUSÕES

6. CONCLUSÕES

A análise radiográfica da dentadura mista de indivíduos com fissura completa de lábio e palato unilateral evidenciou:

- uma proporção significativa (94,2%) dos indivíduos apresentou pelo menos uma anomalia dentária
- a agenesia (58,4%) e a microdontia (33,6%) foram as anomalias observadas com maior frequência
- maior prevalência de anomalias dentárias (73%) no lado fissurado quando comparado com o lado sem fissura (27%).
- associações estatisticamente significativas entre a ocorrência de algumas anomalias no mesmo indivíduo: agenesia - microdontia ($<0,001$), agenesia - supranumerários ($<0,001$), agenesia - transposição ($<0,001$) e da infraoclusão – erupção ectópica do primeiro molar superior (0,004).

Clínicos envolvidos no processo reabilitador destes indivíduos devem estar atentos quanto a sua elevada predisposição para ocorrência de anomalias dentárias e associações, tanto na área da fissura como fora dela.

7. REFERÊNCIAS

7. REFERÊNCIAS

Aizenbud D, Camasuvi S, Peled M, Brin I. Congenitally missing teeth in the Israeli cleft population. *Cleft Palate Craniofac J.* 2005; 42:314–317.

Akcam MO, Evirgen S, Uslu O, Memikoğlu UT. Dental anomalies in individuals with cleft lip and/or palate, *European Journal of Orthodontics.* 2010; 32:207–213

Aranha AM, Duque C, Barbosa da Silva JY, Carrara CF, Costa B, Gomide MR. Tooth ankylosis in deciduous teeth of children with cleft lip and/or palate. *Braz. oral res.* 2004; Oct./Dec. São Paulo vol.18 no.4.

Arathi R, Ashwini R. Supernumerary teeth: A case report. *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* 2005; 23:103-5.

Baccetti T. Tooth anomalies associated with failure of eruption of first and second permanent molars. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2000;118:608-10

Baccetti T. A controlled study of associated dental anomalies. *Angle Orthod.* 1998 Jun; 68(3):267-74.

Bateman G, Mossey PA. Ectopia or concomitant hypohyperdontia? A case report. *Journal of Orthodontics* June 2006 vol. 33 no. 2 71-77

Bjerklin K, Kurol J, Valentin J. Ectopic eruption of maxillary first permanent molars and association with other tooth and developmental disturbances. *Eur J Orthod.* 1992 Oct; 14(5):369-75.

Bjerklin K, Kurol J. Prevalence of ectopic eruption of the maxillary first permanent molar. *Swed Dent J.* 1981; 5(1):29-34.

Burnett SE. Prevalence of maxillary canine—first premolar transposition in a composite African sample. *The Angle Orthodontist:* April 1999; Vol. 69, No. 2, pp. 187-189.

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

Carinci F, Pezzetti F, Scapoli L, Martinelli, Avantaggiato A; Carinci P, Padula E, Baciliero U, Gombos F, Laino G; Rullo R, Cenzi R, Carls F, Tognon M. Recent Developments in Orofacial Cleft Genetics. *Journal of Craniofacial Surgery.* 2003; March Volume 14 - Issue 2 - pp 130-143

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:* March 2009; Vol. 46, No. 2, pp. 166-172.

Cozza P, Gatto R, Ballanti F, De Toffol L, Mucedero M. Case report: severe infraocclusion ankylosis occurring in siblings. *Eur J Paediatr Dent*. 2004;5:174–178.

Damante JH, Souza Freitas JA, Moraes N. Anomalias de número na área da fissura em portadores de mal formação congênitas de labio e palato. *Estomatol Cult*. 1973;7:88–97.

Delgado CR, Moraes RP. Anquilose dento - alveolar: considerações sobre etiologia, diagnóstico e possibilidades de tratamento. *JBP J Bras Odontopediatr Odontol Bebê* 1999; 2(7): 167-74.

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 Craniofac J*. 2001; 38:374-8.

Foster TD, Lavelle CL. The size of the dentition in complete cleft lip and palate . *Cleft Palate Journal*. 1971; 8: 174 – 184

Galluccio G, Castellano M, La Monaca M. Genetic basis of non-syndromic anomalies of human tooth number. *Archives of Oral Biology* Volume 57, Issue 7, July 2012, Pages 918–930

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*. Apr. 2010; v. 15, no. 2, p. 138-157.

Garib DG, Alencar BM, Pereira JR e Baccetti T. Agenesis of maxillary lateral incisors and associated dental anomalies. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2010;137:732.e1-732.e6.

Garib DG, Peck S, Gomes SC. Increased occurrence of dental anomalies in patients with second premolar agenesis. *Angle Orthod*. 2009 May; 79(3):436-41.

Garn S M, Lewis A B, Vicinus J H. Third molar polymorphism and its significance to dental genetics. *Journal of Dental Research*. 1963; 42:1344–1363.

Garn SM, Lewis AB. The gradient and the pattern of crowsize reduction in simple hypodontia. *Angle Orthod*. 1970; Jan;40(1):51-8.

Garn SM, Lewis AB. The relationship between third molar agenesis and reduction in tooth number. *Angle Orthod*.1962; 32:14–18.

Garn SM, Osborne RH, McCabe KD. The effect of prenatal factors on crown dimensions. *Am J Phys Anthropol*. 1979; 51: 665-78.

Halpern RM, Noble J. Location and presence of permanent teeth in a complete bilateral cleft lip and palate population. *Angle Orthod*. 2010; 80:591-6.

Hovorakova M, Lesot H, Peterková R, Peterka M. Origin of the deciduous upper lateral incisor and its clinical aspects. *J Dent Res*. 2006; 85:167-71.

Jamal GA, Hazza'a AD, Rawashdeh MA. Prevalence of Dental Anomalies in a Population of Cleft Lip and Palate patients. *Cleft Palate–Craniofacial Journal*, July 2010, Vol. 47 No. 4

Jiroutova O, Mullerova Z. The occurrence of hypodontia in patients with cleft lip and/or palate. *Acta Chir Plast* 1994. 36:53–56.

Kim N, Baek S. Cleft sidedness and congenitally missing or malformed permanent 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. Volume 130, Number 6

Kocabalkan E, Özyemisci N. Restoration of severe hypodontia associated with microdontia by using an overdenture: a clinical report. *Chinese Medical Journal*. 2005; 118: 350-2

Kondo S, Schutte BC, Richardson RJ, Bjork BC, Knight AS, Watanabe Y, Howard E, Ferreira de Lima RL, Daack-Hirsch S, Sander A, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, Lammer EJ, Aylsworth AS, Ardinger HH, Lidral AC, Pober BR, Moreno L, Arcos-Burgos M, Valencia C, Houdayer C, Bahuau M, Moretti-Ferreira D, Richieri-Costa A, Dixon MJ e Murray MJ. Mutations in *IRF6* cause Van der Woude and popliteal pterygium syndromes. *Nature Genetics*. 2002; 32, 285 – 289.

Kouskoura T, Fragou N, Alexiou M, Jonh N, Sommer L, Graf Ch, et al. The genetic basis of craniofacial and dental abnormalities. *Schweiz Monatsschr Zahnmed*. 2011; Vol. 121:636-42.

Kuchler EC, Da Motta LG, Vieira AR, Granjeiro JM. Side of dental anomalies and taurodontism as potential clinical markers for cleft subphenotypes. *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*. 2011;48(1):103-8. Epub 2010/05/29.

Küchler EC, Risso PA, Costa MD, Modesto A, Vieira AR. Studies of dental anomalies in a large group of school children. *Arch Oral Biol*. 2008; 53:941-6

Küchler EC, Gomes da Motta L, Vieira AR, Granjeiro JM. Side of Dental Anomalies and Taurodontism as Potential Clinical Markers for Cleft Subphenotypes. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*: January 2011, Vol. 48, No. 1, pp. 103-108.

Kurol J, Thilander B. Infraocclusion of primary molars and the effect on occlusal development, a longitudinal study. *European Journal of Orthodontics*. 1984; 6: 277–293.

Kurol J. Infraocclusion of primary molars: an epidemiologic and familial study. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1981 Apr;9(2):94-102.

Lai MC, King NM, Wong HM. Abnormalities of Maxillary Anterior Teeth in Chinese Children With Cleft Lip and Palate. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*. 2009; Vol. 46, No. 1, pp. 58-64.

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.

Letra A, Menezes R, Granjeiro JM, Vieira AR. Defining subphenotypes for oral clefts based on dental development. *J Dent Res.* 2007; 86:986-91.

Lidral AC, Romitti PA, Basart AM, Doetschman T, Leysens NJ, Daack-Hirsch S, Semina EV, Johnson LR, Machida J, Burds A, Parnell TJ, Rubenstein JL e Murray JC. Association of MSX1 and TGFB3 with Nonsyndromic Clefting in Humans. *Am. J. Hum. Genet.* 1998; 63:557–568.

Lidral AC, Reising BC. The role of MSX1 in human tooth agenesis. *J Dent Res.* 2002; 81(4): 274–278.

Lyngstadaas SP, Nordbo H, Gedde-Dahl TJr, Thrane PS. 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.

Matern O, Sauleau E, Tschill P, Perrin-Schmitt F, Grollemund B. Left sided predominance of hypodontia irrespective of cleft sidedness in a French population. *Cleft Palate Craniofac J.* 2011; 11-025

Matteson SR, Kantor ML, Proffit WR. Extreme distal migration of the mandibular second bicuspid. A variant of eruption. *Angle Orthod.* 1982 Jan;52(1):11-8.

Martelli-Junior H, Vieto Porto L, Barbosa Martelli DR, Ferreti 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; vol.21 no.4 São Paulo Oct./Dec.

Menezes R, Vieira R. Dental Anomalies as Part of the Cleft Spectrum. *Cleft Palate–Craniofacial Journal*, July 2008, Vol. 45 No. 4

Miziara RC, Mendes Junior CT, Wiezel CEV, Simões AL, Scuoteguazza JAC e Azoubel R. A Statistical Study of the Association of Seven Dental Anomalies in the Brazilian Population. *Int. J. Morphol.* 2008; 26(2):403-406.

Mossey PA. The heritability of malocclusion: The influence of genetics in malocclusion part 2. *Br J Orthod.* 1999; 26:195–203.

Mundstock K, Prietsch J. Anquilose de molares decíduos. *Rev Odonto Ciência.* 1994; 9(18):101-13.

Murray JC. Gene/environment causes of cleft lip and/or palate. *Clin Genet J.* 2002;61:248–256.

Nakatomi M, Wang X, Key D, Lund JJ, Turbe-Doan A, Kist R, Aw A, Chen Y, et al. Genetic interactions between Pax9 and Msx1 regulate lip development and several stages of tooth morphogenesis. *Developmental Biology.* 2010; April 15, Volume 340, Issue 2, Pages 438–449.

Ooë T. On the early development of human dental lamina. *Okajimas Folia Anat Jpn.* 1957 Aug; 30(2-3):198-210.

Peck L, Peck S, Attia Y. Maxillary Canine – First premolar transposition, associated dental anomalies and genetic basis. *Angle Orthod* 1993; 63:99-109.

Peck L, Peck S, Kataja M. Prevalence of tooth agenesis and peg-shaped maxillary lateral incisor associated with palatally displaced canine (PDC) anomaly. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 1996; 110:441-3.

Peck S, Peck L, Kataja M. Mandibular lateral incisor canine transposition, concomitant dental anomalies and genetic control. *The Angle Orthodontist* 1998; vol.68 n.5.

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 Dec;122(6):657-60.

Pedro RL, Faria MD, Costa MC, Vieira AR. Dental Anomalies in Children Born with Clefts: A Case-Control Study. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal In-Press.* 2012. November Vol. 49, No. 6, pp. e64-e68.

Pegelow M, Alqadi N, Linder -Aronson Karsten A. The prevalence of various dental characteristics in the primary and mixed dentition in patients born with non-syndromic unilateral cleft lip with or without cleft palate. *Eur J Orthod.* 2012; 34 (5): 561-570.

Peterková R, Peterka M, Ruch JV. Morphometric analysis of potential maxillary diastemal dental anlagen in three strains of mice. *J Craniofac Genet Dev Biol.* 1993 Jul-Sep;13(3):213-22.

Peters H, Neubuser A, Kratochwil K, Balling R. Pax9-deficient mice lack pharyngeal pouch derivatives and teeth and exhibit craniofacial and limb abnormalities. *Genes Dev.* 1998; 12, 2735–2747.

Pinho T, Tavares P, Maciel P, Pollmann C. Developmental absence of maxillary lateral incisors in the Portuguese population. *Eur J Orthod.* 2005; 27:443-449.

Pithon MM, Bernardes LA. Irrupção ectópica de incisivos laterais inferiores: relato de caso clínico. *Rev. Clín. Ortodon. Dental Press, Maringá.* 2006; v. 5, n. 2 - abr./maio

Polder B, Van't Hof M, Van der Linden F, Kuijpers-Jagtman A. A meta-analysis of the prevalence of dental agenesis of permanent teeth. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2004 Jun;32(3):217-26.

Pöyry M, Ranta R. Anomalies in the deciduous dentition outside the cleft region in children with oral clefts. *Proc Finn Dent Soc.* 1985;81(2):91-7.

Ranta R. A review of tooth formation in children with cleft lip/palate. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1986; 90:11-8.

Ranta R. The development of the permanent teeth in children with complete cleft lip and palate. Thesis. Proc Finn Dent Soc. 1972; 68 (suppl. III).

Ribeiro LL, DasNeves 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: 172–5

Ruprecht A, Batniji S, El-Neweihi E. The incidence of transposition of teeth in dental patients. *J Pedod.* 1985 Spring;9(3):244-9.

Seo YJ, Park JW, Kim YH, Baek SH. Associations between the risk of tooth agenesis and single-nucleotide polymorphisms of *MSX1* and *PAX9* genes in nonsyndromic cleft patients. *Angle Orthod.* 2013; May 29.

Shalish M, Chaushu S, Wasserstein A. Malposition of Unerupted Mandibular Second Premolar in Children with Palatally Displaced Canines. *Angle Orthodontist* 2009; Vol 79, No 4.

Shalish M, Peck S, Wasserstein A, Peck L. Increased Occurrence of Dental Anomalies Associated with Infraocclusion of deciduous molars. *Angle Orthodontist*, 2010; Vol 80, No 3.

Shalish M, Peck S, Wasserstein A, Peck L. Malposition of unerupted mandibular second premolar associated with agenesis of its antimere. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2002 Jan;121(1):53-6.

Shalish M, Will LA, Shusterman S. Malposition of unerupted mandibular second premolar in children with cleft lip and palate. *Angle Orthod.* 2007; 77:1062–1066.

Shapira Y, Kuftinec MM, Stom D. Maxillary canine–lateral incisor transposition – orthodontic management. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics.* 1989. 95: 439–444

Silva Filho OG, Albuquerque MVP, Costa B. Erupción ectópica del primer molar superior permanente em pacientes portadores de lábio leporino y paladar hendido. *Rev Esp Ortod* 1990; 20:155-165.

Silva Filho OG, Albuquerque MVP, Costa B. Irrupção ectópica do primeiro molar permanente superior em pacientes portadores de fissura isolada de palato (fissura pós forame incisivo). *Rev Odont Univ São Paulo* 1993; 7:1-10.

Silva Filho OG, Albuquerque MVP, Kurol J. Ectopic eruption of maxillary first permanent molars in children with cleft lip. *Angle Orthod* 1996; 66:373-380.

Silva Filho OG, Normando AD, Valladares Neto J. Intra-oclusão de molares decíduos: apresentação de uma conduta clínica racional. *Rev Bras Odont*, Rio de Janeiro. 1992v. 49, n. 2, p. 2-7.

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(2):24-37.

Silva MR. Radiographic assessment of congenitally missing teeth in orthodontic patients. *Int J Paediatr Dent*. 2003;13:112-6.

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; 40:274-9.

Stahl F, Grabowski R, Wigger K. Epidemiology of Hoffmeister's "genetically determined predisposition to disturbed development of the dentition" in patients with cleft lip and palate. *Cleft Palate Craniofac J*. 2006; 43:457-465.

Tereza GP, Carvalho CF, Costa B. Tooth Abnormalities Of Number And Position In BCLP. *Cleft Palate-Craniofacial Journal*, May 2010, Vol. 47 No. 3

Thesleff I. Two genes for missing teeth. *Nature genetics*. 1996; 13:379-380.

Tolarová M. A study of the incidence, sex-ratio, laterality and clinical severity in 3,660 probands with facial clefts in Czechoslovakia. *Acta ChirPlast (Praha)* 1987; 29:77-78.

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; 45:154-62.

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 Craniofac J*. 1998; 35:154-60.

Townsend G, Harries EF, Lesot H, Clauss F, Brook A. Morphogenetic fields within the human dentition: a new, clinically relevant synthesis of an old concept. *Arch Oral Biol* 2009; 54s:s34-44.

Van den Boogaard MJH, Dorland M, Beemer FA e Ploos van Amstel HK. *MSX1* mutation is associated with orofacial clefting and tooth agenesis in humans. *nature genetics* 2000; volume 24, april.

Vanzin G, Yamazaki K. Prevalência de anomalias dentárias de número em pacientes portadores de fissura de labio e palato. *Rev Odonto Ciencia*. 2002;17:49-56.

Vichi M, Franchi L. Abnormalities of the maxillary incisors in children with cleft lip and palate. *ASDC J Dent Child*. 1995; 62: 412-417.

Vieira AR, Meira R, Modesto A, Murray JC. *MSX1*, *PAX9*, and *TGFA* contribute to tooth agenesis in humans. *J Dent Res*. 2004;83:723-727.

Vieira AR. Oral clefts and syndromic forms of tooth agenesis as models for genetics of isolated tooth agenesis. *J Dent Res.* 2003;82:162-5.

Walker SC, Mattick CR, Hobson RS, Steen IN. Abnormal tooth size and morphology in subjects with cleft lip and/or palate in the north of England. *European Journal of Orthodontics* 31. 2009; 68–75.

Werner S, Harris E. Odontometrics of the permanent teeth in cleft lip and palate: systemic size reduction and amplified asymmetry. *Cleft Palate-Craniofacial Journal* 1989; 26: 36–41

Wu TT, Chen Ph, Lo LJ, Cheng MC, Ko EW. The Characteristics and Distribution of Dental Anomalies in Patients with Cleft. *Chang Gung Med J.* 2011; Vol. 34 No. 3