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

LIDIANE DE CASTRO PINTO

**Caracterização odontológica dos indivíduos com síndrome de
Kabuki: estudo clínico e radiográfico retrospectivo**

**BAURU
2014**

LIDIANE DE CASTRO PINTO

Caracterização odontológica dos indivíduos com síndrome de Kabuki: estudo clínico e radiográfico retrospectivo

Tese apresentada ao Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Doutor em Ciências da Reabilitação.

Área de Concentração: Fissuras Orofaciais e Anomalias Relacionadas

Orientadora: Profa. Dra. Ana Lúcia Pompéia Fraga de Almeida

Co-orientadora: Profa. Dra. Nancy Mizue Kokitsu Nakata

**BAURU
2014**

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS

Rua Silvio Marchione, 3-20

Caixa Postal: 1501

17012-900 – Bauru – SP – Brasil

Telefone: (14) 3235-8000

Prof. Dr. Marco Antonio Zago – 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.

Lidiane de Castro Pinto

Bauru, ____ de _____ de 2014.

Pinto, Lidiane de Castro

P659c Caracterização odontológica dos indivíduos com síndrome de Kabuki: estudo clínico e radiográfico retrospectivo / Lidiane de Castro Pinto. Bauru, 2014. 124p.; il.; 30cm.

Tese (Doutorado – Fissuras Orofaciais e Anomalias Relacionadas) – Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo.

Orientadora: Profa. Dra. Ana Lúcia Pompéia Fraga de Almeida

Co-orientadora: Profa. Dra. Nancy Mizue Kokitsu Nakata

1. Síndrome de Kabuki. 2. Anormalidades dentárias. 3. Fissura palatina. 4. Cardiopatias congênitas. 5. Deficiência intelectual.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Lidiane de Castro Pinto

Tese apresentada ao Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências da Reabilitação.
Área de concentração: Fissuras Orofaciais e Anomalias Relacionadas

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição _____

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição _____

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição _____

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição _____

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição _____

Profa. Dra. Daniela Gamba Garib Carreira

Presidente da Comissão de Pós-Graduação do HRAC-USP

Data de depósito da Tese junto à SPG: ____/____/____

DEDICATÓRIA

***Dedico este trabalho com humildade
aos indivíduos com a síndrome de Kabuki***
por me darem a oportunidade de ver que a vida é muito mais.

***Dedico este trabalho com gratidão
aos meus pais queridos Lidinei e Ary (in memoriam)***
pelo incentivo ao estudo e por toda dedicação.

***Dedico este trabalho com amor
aos meus amados Ricardo e Luca***
por fazerem o meu caminho mais feliz.

obrigada!

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

À Profa. Dra. Ana Lúcia Pompéia Fraga de Almeida
minha orientadora,

que desde o primeiro momento me acolheu,
indicando o melhor caminho a seguir.

À Profa. Dra. Nancy Mizue Kokitsuo Nakata
minha co-orientadora,

por sua disponibilidade
e por dividir seu imenso conhecimento sobre a síndrome de Kabuki.

Aos professores da Banca

pelo tempo disponibilizado
e por dividirmos um momento tão especial.

Ao Prof. Dr. Celso Kenji Nishiyama

pelo incentivo, confiança e amizade.

obrigada!

AGRADECIMENTOS

Aos Professores do Exame de Qualificação, em especial à Profa. Dra. Gisele Dalben, pela valiosa colaboração.

Aos colegas da pós-graduação, que dividimos seminários, trabalhos e a alegria de fazer pós-graduação no Centrinho. Em especial às companheiras do doutorado: Araci, Rita, Mônica e Renata Pernambuco pelos momentos de agradável alegria. E aos queridos Tulio, Pepe e Mateo pela convivência.

Aos funcionários da Secretaria da Pós-Graduação, pelo auxílio constante.

Aos funcionários do CPD, UEP, CEP e Setor de Prontuários e Agendamento, por disponibilizarem o material necessário para o desenvolvimento desta pesquisa.

De forma especial, agradeço à amiga Profa. Dra. Claudia Pinheiro pela confecção do abstract e pela sempre amizade.

Aos colegas do Setor Odontológico e aos residentes do setor de Endodontia, pelo convívio diário e ajuda constante.

À querida Edninha, que faz parte da minha vida há anos e agora ocupa o lugar de Anjo da Guarda.

À amiga e colega de consultório Profa. Dra. Maria Helena Vasconcelos pelas palavras de sabedoria.

Às minhas queridas amigas, Vanessa Soares Lara, Lilian Jacob e Eliane Ferraz da Costa pela nossa amizade sincera, que se estende aos maridos e filhos. E aos amigos José Luís, Cris e José Guilherme pela ajuda despretensiosa.

À minha família, Tia Lenir, primas, primos e irmão e à família Battistutta por facilitarem a minha vida e estarem sempre presentes.

Repito o agradecimento feito na conclusão do Mestrado: “Agradeço ao Prof. Dr. Casati pelo seu exemplo que me impulsionou à pesquisa. Grande homem e professor do nosso tempo!”

À Ana Amélia e equipe pela presteza da arte, formatação final deste trabalho e por todo o profissionalismo e gentileza.

AGRADECIMENTOS INSTITUCIONAIS

*Ao Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, representado pela **Dra. Regina Amantini**, e por todos os funcionários, obrigada pela colaboração.*

*À Comissão de Pós-Graduação do HRAC-USP, na pessoa da Presidente **Profa. Dra. Profa. Daniela Gamba Garib Carreira**.*

*A **CAPES** e ao **CNPq** pelo apoio financeiro recebido.*

*À Divisão odontológica do HRAC-USP, na pessoa da Diretora **Profa. Dra. Terumi Okada Ozawa**.*

RESUMO

Pinto LC. Caracterização odontológica dos indivíduos com síndrome de Kabuki: estudo clínico e radiográfico retrospectivo [tese]. Bauru; Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo; 2014.

Objetivos: Investigar anomalias dentárias, presença de fissura de lábio e/ou palato e higiene bucal em indivíduos com síndrome de Kabuki (SK) e listar as alterações sistêmicas presentes. **Metodologia:** Grupo 1: 46 prontuários de indivíduos com SK matriculados no HRAC/USP analisados quanto a presença de fissura de lábio e/ou palato e listadas as alterações sistêmicas presentes (cardiopatias, doenças infecciosas e imunológicas, nefropatias, comprometimento neurológicos e repercussões, aspectos genéticos). Grupo 2: formado por 15 indivíduos com SK matriculados no HRAC/USP submetidos aos exames clínicos para a investigação das alterações bucais (anomalias dentárias, presença de fissura de lábio e/ou palato e avaliação da higiene bucal – índice de placa) e doenças sistêmicas existentes.

Resultados: Grupo 1 – 43 (93,47%) indivíduos apresentaram fissura de lábio e/ou palato, 36 apresentaram fissura de palato; 17 (36,95%) indivíduos apresentaram cardiopatia congênita, 36 (76,59%) indivíduos tiveram doenças infecciosas ou imunológicas, 8 (17,39%) indivíduos apresentaram nefropatias, 40 (86,95%) indivíduos tinham deficiência intelectual e 1 (2,77%) indivíduos apresentou cariótipo com alteração. Grupo 2 – todos os indivíduos com SK apresentaram fissura de lábio e/ou palato, 11 (73,33%) indivíduos apresentaram anomalias dentárias, todos os indivíduos apresentaram comprometimento da higiene bucal, 5 (33,33%) indivíduos apresentaram cardiopatias congênitas, 12 (80%) tiveram doenças infecciosas ou imunológicas, em um indivíduo foi notada nefropatia, 14 (93,33%) indivíduos demonstraram deficiência intelectual e 1 (6,66%) apresentou cariótipo alterado.

Conclusões: Os indivíduos com SK apresentaram anomalias dentárias, fissura de lábio e/ou palato, higiene bucal comprometida, cardiopatias congênitas, doenças infecciosas e deficiência intelectual.

Palavras chaves: Síndrome de Kabuki. Anormalidades dentárias. Fissura palatina. Cardiopatias congênitas. Deficiência intelectual.

ABSTRACT

Pinto LC. Odontological characterization of individuals with Kabuki syndrome: a retrospective clinical and radiographic study [thesis]. Bauru: Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo; 2014.

Aim: To investigate dental anomalies, presence of lip and/or cleft palate and dental hygiene in individuals with Kabuki Syndrome (KS) as well as detail their systemic alterations. **Methodology:** GROUP 1: 46 prontuaries of individuals with KS (patients from HRAC/USP) were analyzed concerning to the presence of lip and cleft palate and their systemic alterations were described (cardiopathies, infectious and immunological diseases, nephropathies, neurological disorders and genetical aspects). GROUP 2: 15 individuals with KS (patients from HRAC/USP) submitted to the clinical examination to investigate buccal alterations (dental anomalies, presence of lip and/or cleft palate and dental hygiene – plaque index) and systemic alterations.

Results: Group 1 – 43 (93.47%) individuals showed lip and/or cleft palate, 36 showed cleft palate; 17 (36.95%) individuals showed congenic cardiopathies, 36 (36.95%) individuals showed infectious or immunological diseases, 8 (17.39%) individuals showed nephropathies, 40 (86.95%) individuals had intellectual disability and 1 (2.77%) individuals showed cariotip with alteration. Group 2 – all the individuals with KS showed lip and/or cleft palate, 11 (73.33%) individuals showed dental anomalies, all the individuals showed compromised dental hygiene, 5 (33.33%) individuals showed congenic cardiopathies, 12 (80%) showed infectious or immunological diseases, in only 1 individual nephropathy was observed, 14 (93.33%) had intellectual disabilities and 1 (6.66%) showed a cariotip with alteration.

Conclusions: Individuals with KS showed dental anomalies, presence of lip and/or cleft palate, compromised buccal hygiene, congenic cardiopathies, infectious diseases and intellectual disability.

Keywords: Kabuki syndrome. Dental anomalies. Lip cleft. Congenic cardiopathies. Intellectual disability.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Radiografia panorâmica do caso 1	88
Figura 2 -	Radiografias periapicais evidenciando nódulos pulpaes nos dentes 16 e 17, 26 e 27	88

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Frequência dos sinais clínicos verificados na literatura revisada por Alvarenga (2006).....	31
Tabela 2 -	Frequência dos sinais clínicos verificados por Alvarenga (2006).....	32
Tabela 3 -	Distribuição do Grupo 1 quanto ao tipo de fissura, cardiopatias, doenças infecciosas e imunológicas, nefropatias, comprometimento neurológico e repercussões e estudo citogenético	87
Tabela 4 -	Distribuição dos indivíduos do Grupo 2 quanto ao gênero, alterações bucais e alterações sistêmicas	92
Tabela 5 -	Anomalias dentárias encontradas no Grupo 2	93
Tabela 6 -	Fissuras de lábio e/ou palato presentes no Grupo 2	93
Tabela 7 -	Cardiopatias encontradas no Grupo 2.....	93
Tabela 8 -	Doenças infecciosas e imunológicas observadas no Grupo 2	93

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	23
2	REVISÃO DE LITERATURA	27
2.1	A SÍNDROME DE KABUKI	29
2.1.1	Aspectos genéticos	35
2.2	ALTERAÇÕES NA CAVIDADE BUCAL	38
2.2.1	Anomalias dentárias	39
2.2.2	Aspectos gerais da fissura de lábio e/ou palato	44
2.2.3	Higiene bucal	48
2.3	ALTERAÇÕES SISTÊMICAS	51
2.3.1	Cardiopatias	52
2.3.2	Doenças infecciosas e imunológicas	62
2.3.3	Nefropatias	67
2.3.4	Comprometimento neurológico e repercussões	70
3	OBJETIVOS	75
4	CASUÍSTICA E METODOLOGIA	79
4.1	CASUÍSTICA	81
4.2	METODOLOGIA	81
5	RESULTADOS	83
6	DISCUSSÃO	95
7	CONCLUSÃO	105
	REFERÊNCIAS	109
	ANEXOS	121

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

O Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo (HRAC/USP) é considerado um dos poucos especializados no Brasil na reabilitação de indivíduos com anomalias craniofaciais (Sá 1989); assegurando aos pacientes o acesso ao tratamento e à sua continuidade (Graciano 1999/2000 e Graciano et al 2001). A maior possibilidade de tratamento aos indivíduos com diversos tipos de anomalias e síndromes tem aumentado a frequência do atendimento odontológico, elevando a qualidade de vida e reintegrando-os à sociedade. A odontologia é de fundamental importância, proporcionando ao indivíduo a manutenção da saúde bucal e sistêmica, melhor eficiência mastigatória, acompanhamento do crescimento craniofacial, além de estética mais agradável em muitos casos (Dalben 2004).

As fissuras orofaciais representam as alterações craniofaciais mais comuns; podem ocorrer como um defeito isolado (não-sindrômica) ou ocorrer em conjunto com outros defeitos (sindrômica) (Handa et al 1991, Tolarová e Cervenka 1998 e Setó-Salvia e Stanier 2014).

Dentre essas, encontra-se a síndrome de Kabuki (SK - OMIM #147920; #300867) (John Hopkins University, 2010), descrita em 1981, independentemente, por Kuroki et al (1981) e Niikawa et al (1981), também conhecida como síndrome de Niikawa-Kuroki. Inicialmente, a maioria dos casos foi estudada no Japão, onde a prevalência foi estimada em 1:32.000 nascimentos (Niikawa et al 1988).

O diagnóstico clínico da SK baseia-se em cinco características fundamentais, a “pêntade de Niikawa”: face dismórfica (100%), anomalias esqueléticas (90%), alterações dermatoglíficas (95%), desabilidade intelectual leve a moderada (90%), atraso de crescimento pré ou pós-natal (70%) e várias outras anomalias estruturais (Niikawa et al 1988, Philip et al 1992, Wessels et al 2002, Matsumoto e Niikawa 2003 e Schrandt-Stumpel et al 2005), como as alterações da cavidade bucal (Mhanni, Cross e Chudley 1999, Santos et al 2006 e Teixeira et al 2009).

Os indivíduos com a SK apresentam características faciais típicas incluindo: fendas palpebrais alongadas, eversão da porção lateral da pálpebra inferior,

sobrelhas arqueadas com rarefação na pilificação no terço distal, cílios longos, esclera azulada, ponta nasal voltada para baixo, orelhas dismórficas proeminentes, fissura de palato e anomalias dentárias (Niikawa et al 1988).

Segundo alguns autores (Wilson 1998, Salpietro et al 2007 e Giordano et al 2014) seria importante um protocolo de tratamento para os indivíduos com a SK, evitando assim, as complicações derivadas das doenças sistêmicas, inclusive a morbidade. As características gerais da síndrome foram descritas na literatura (Kuroki et al 1981, Niikawa et al 1981, Philip et al 1992, Franceschini et al 1993, Kobayashi e Sakuragawa 1996, Silengo et al 1996, Makita et al 1999, Mhanni, Cross e Chudley 1999, Matsune et al 2001, Digilio et al 2001, Gabrielli et al 2002, Wessels et al 2002, Matsumoto e Niikawa 2003, Alvarenga 2006 e Kokitsu-Nakata et al 2012) enquanto as características odontológicas foram pouco estudadas e estas poderiam contribuir na saúde geral destes indivíduos (Salpietro et al 2007 e Teixeira et al 2009).

Assim, clarificar as características odontológicas dos indivíduos com a SK se faz necessário.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 A SÍNDROME DE KABUKI

A SK foi descrita concomitantemente por Kuroki et al (1981) e Niikawa et al (1981), em dois artigos publicados, independentemente, em 1981, sendo assim designada, também, como síndrome de Niikawa-Kuroki. A prevalência estimada em recém-nascidos japoneses foi de 1:32.000 (Niikawa et al 1988). No entanto, foram relatados casos de nacionalidades diversas, sugerindo que a prevalência fora do Japão não deveria ser inferior àquela observada no país (Matsumoto e Niikawa 2003).

Niikawa et al (1988) coletaram dados de 62 indivíduos (58 japoneses) com SK tratados em 33 instituições, quase todas no Japão. A maioria destes indivíduos apresentava os cinco sinais cardinais: face dismórfica, anomalias esqueléticas, alterações dermatoglíficas, desabilidade intelectual leve a moderada, atraso de crescimento pré ou pós-natal e várias outras anomalias estruturais. Além destes achados clínicos, esses autores encontraram outras anomalias, tais como cardiovasculares, geniturinárias, gastrointestinais, dermatológicas e neurológicas.

Vários autores (Niikawa et al 1988, Philip et al 1992, Franceschini et al 1993, Kobayashi e Sakuragawa 1996, Silengo et al 1996, Lerone et al 1997, Wilson 1998, Makita et al 1999, Mhanni, Cross e Chudley 1999, Matsune et al 2001, Digilio et al 2001, Gabrielli et al 2002, Matsumoto e Niikawa 2003, Alvarenga 2006, Salpietro et al 2007 e Kokitsu-Nakata et al 2012), descreveram, mais detalhadamente, as características clínicas nos indivíduos com SK:

- fácies típica: eversão da porção lateral da pálpebra inferior, sobrancelhas arqueadas com rarefação da pilificação no terço distal, fendas palpebrais alongadas, cílios longos, esclera azulada, ponta nasal voltada para baixo, palato alto, fissura de palato, fístula no lábio inferior, orelhas dismórficas e proeminentes, fístulas pré-auriculares, anomalias dentárias;

- anomalias dermatoglíficas: presença de “fingerpads” (coxim adiposo na face palmar de falange distal), aumento das presilhas ulnares, padrões hipotenares, ausência de trirrádio interdigital na região *c* e/ou *d*;
- anomalias esqueléticas: braquidactilia de 5º dígito, clinodactilia de 5º dígito, escoliose, deformidade vertebral com ou sem espinha bífida, luxação congênita do quadril e luxação de patela;
- déficit pômbero-estatural: caracterizado pelo demorado ganho de peso quando bebês e a manutenção do percentil de crescimento mais baixo do que o esperado. É também relatada a maior predisposição à obesidade e ao diabetes mellitus na adolescência, sem qualquer alteração endocrinológica que justifique o fato (Fujishiro et al 2003 e Shalev et al 2004);
- deficiência intelectual: presente na maioria dos indivíduos, sendo, em geral, de grau leve a moderado.

A face dos indivíduos com SK apresenta características peculiares, como sobrelhas arqueadas e fendas palpebrais alongadas. Estas são semelhantes à maquiagem dos atores do tradicional teatro japonês de *Kabuki*, o qual originou, inicialmente, a designação da síndrome da maquiagem de Kabuki ou “kabuki make-up”, termo mais tarde reconhecido como pejorativo por muitos familiares de indivíduos acometidos pela síndrome e, então, não mais utilizada (Hughes e Davies 1994, Schrande-Stump et al 1994 e Burke e Jones 1995).

Alvarenga (2006) estudou a SK com enfoque nos aspectos fonoaudiológicos, elucidando de forma valiosa os sinais clínicos observados por vários autores. A autora relata que a partir da literatura consultada, organizou os estudos que descreveram características clínicas dos indivíduos com SK, utilizando o número total (323) de casos identificados na literatura até então, e assim, o número de sinais descritos em cada estudo, levando em consideração que nem todos os estudos investigaram as características descritas (Tabela 1). Também apresentou o quadro com os sinais clínicos encontrados em sua amostra de seis indivíduos (Tabela 2).

Tabela 1 - Frequência dos sinais clínicos verificados na literatura revisada por Alvarenga (2006).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	f	%
Características faciais típicas		
Eversão da porção lateral da pálpebra inferior	323	100
Sobrancelhas arqueadas com rarefação da pilificação no 1/3 distal	323	100
Fenda palpebral alongada	323	100
Cílios longos	323	100
Ponta nasal voltada para baixo	323	100
Palato alto	6	1,86
Fissura de palato	13	4,03
Fistula labial inferior	8	2,48
Orelhas dismórficas proeminentes	323	100
Fistulas pré-auriculares	1	0,31
Anomalias Dermatoglíficas		
Presença de fingerspads	65	20,12
Aumento das presilhas ulnares	60	18,58
Padrões hipotênares	58	17,96
Ausência de trirrádio interdigital na região c e/ou d	60	18,58
Anomalias Esqueléticas		
Braquidactilia de 5°. dígito	57	17,65
Clinodactilia de 5°. dígito	3	0,93
Escoliose	3	0,93
Deformidade vertebral com ou sem espinha bífida	64	19,81
Luxação congênita do quadril	1	0,31
Luxação de patela	5	1,55
Déficit pondero-estrutural		
Demorado ganho de peso quando bebês	55	17,03
Manutenção do percentil de crescimento mais baixo	67	20,74
Características cognitivas e comunicativas		
Deficiência mental de grau leve a moderado	96	29,72
Alterações de fala e linguagem	14	4,34
Atraso DNPM	5	1,55
Perda auditiva	14	4,34
Outros achados clínicos		
Problemas neurológicos como hipotonia	3	0,93
Convulsões	1	0,31
Microcefalia e anomalias visuais	18	5,57
Hiperextensibilidade articular	22	6,81
Anomalias cardíacas	92	28,48
Susceptibilidade a infecções	2	0,62
Deficiência imunológica	18	5,57
Anemia	1	0,31
Incoordenação motor	1	0,31
Malformações auditivas (microtia/acrotia)	6	1,86
Alterações hepáticas e renais	5	1,55
Problemas digestivos	10	3,10
Problemas respiratórios	2	0,62
Alterações estruturais do SNC	1	0,31

f= frequência; %= porcentagem

Tabela 2 - Frequência dos sinais clínicos verificados por Alvarenga (2006).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	f	%
Características faciais típicas		
Eversão da porção lateral da pálpebra inferior	6	100
Sobrancelhas arqueadas com rarefação da pilificação no 1/3 distal	6	100
Fenda palpebral alongada	6	100
Cílios longos	6	100
Esclera azul	1	16,6
Ponta nasal voltada para baixo	6	100
Palato alto, úvula bífida, fissura submucosa	2	33,3
Fissura de palato operado	3	49,8
Malformações auditivas (microtia/acrotia)	1	16,6
Orelhas dismórficas proeminentes	6	100
Anomalias dentárias	6	100
Anomalias Dermatoglíficas		
Presença de fingers pads	5	83
Aumento das presilhas ulnares	3	49,8
Padrões hipotênares	2	33,3
Ausência de trirrádio interdigital na região c e/ou d	1	16,6
Anomalias Esqueléticas		
Braquidactília de 5º. dígito	4	83
Clinidactília de 5º. dígito	2	33,3
Escoliose	3	49,8
Deformidade vertebral com ou sem espinha bífida	3	49,8
Luxação congênita do quadril	2	33,3
Luxação de patela	2	33,3
Déficit pondero-estrutural		
Demorado ganho de peso quando bebês	4	66,4
Manutenção do percentil de crescimento mais baixo	6	100
Características cognitivas e comunicativas		
Deficiência mental de grau leve a moderado	6	100
Alterações de fala e linguagem	6	100
Atraso DNPM	5	100
Outros clínicos achados		
Perda auditiva	4	66,4
Perda visual	1	16,6
Problemas neurológicos como hipotonia	6	100
Convulsões	1	16,6
Microcefalia e anomalias visuais	2	33,3
Hiperextensibilidade articular	3	49,8
Anomalias cardíacas	1	16,6
Susceptibilidade a infecções	6	100

f= frequência; %= porcentagem

Não existe um consenso em relação aos critérios mínimos para o diagnóstico da SK (Adam e Hudgins 2004 e Schrande-Stumpel et al 2005). Segundo Silva (2009), deve-se, como protocolo de avaliação, realizar:

- Anamnese detalhada, com ênfase na avaliação do desenvolvimento, aquisição de marcos de desenvolvimento e na presença de hipotonia e dificuldades alimentares nos primeiros anos de vida;
- Na história familiar, destaque para pais com doenças de base como imunodeficiência, baixa estatura e achados que podem estar presentes na SK. Caso necessário, avaliar os pais e irmãos do paciente afetado;
- Exame físico completo para identificar, dentre outros achados, anomalias de mãos e as anomalias dermatoglíficas;
- Estudo radiológico, a fim de detectar precocemente anomalias de coluna e quadril;
- Ecocardiograma e eletrocardiograma;
- Ultrassonografia de abdome total, para diagnóstico de anomalias viscerais;
- Avaliação audiológica, mesmo naqueles sem histórico de otites de repetição;
- Avaliação oftalmológica, inclusive com pesquisa de erros de refração;
- Avaliação e seguimento odontológico com radiografia panorâmica para determinar se há dentes permanentes ausentes, para o tratamento precoce;
- Avaliação e acompanhamento do desenvolvimento psicomotor, principalmente naqueles com hipotonia e dificuldades motoras;
- Avaliações periódicas de níveis de imunoglobulinas, hormônios tireoidianos e monitorização da velocidade de crescimento, principalmente naqueles com baixa estatura;
- Controle de peso e manter dieta adequada desde os primeiros anos de vida. Nos lactantes com baixo peso, investigar refluxo gastroesofágico e dificuldade de deglutição; e

- Estudo cromossômico, já que as pacientes com anel do X podem apresentar o fenótipo de SK, e por existir raros relatos de anomalias cromossômicas associadas ao fenótipo da SK.

As características faciais típicas da síndrome apresentam-se mais evidentes com o passar dos anos, assim o diagnóstico precoce fica dificultado na infância (Burke e Jones 1995, Galan-Gomes et al 1995, Mhanni, Cross e Chudley 1999 e White et al 2004).

A SK expõe os indivíduos afetados a múltiplas afecções, entre estas, de maneira menos evidente encontram-se as alterações hepáticas, representadas por associação de atresia das vias biliares extra-hepáticas relatadas de forma esporádica e também, eventualmente, fibrose hepática esclerosante (McGaughan, Donnai e Clayton-Smith 2000 e Nobili et al 2004).

A história natural e o prognóstico para a SK são favoráveis; entretanto, a qualidade de vida e a sobrevivência podem ser significativamente diferentes para cada indivíduo. As complicações são infecciosas, cardiovasculares, hepáticas ou renais que, quando combinadas, podem levar o indivíduo a frequentes quadros de imunodeficiência (Hoffman et al 2005). O diagnóstico da SK ainda é relativamente novo; crianças diagnosticadas pela primeira vez na década de 1980, estariam hoje na faixa de 40 anos, embora poucas foram seguidas a longo prazo. Acredita-se, atualmente, que as crianças com este diagnóstico possam chegar a vida adulta; porém, o prognóstico é incerto, principalmente devido aos problemas cardíacos e o potencial de infecção ou insuficiência renal que fazem parte do quadro (Kasdon e Fox 2012).

A terapia eficaz para a síndrome, provavelmente será aquela que incluem recursos adequados e apoio para a família do indivíduo, assim ambos poderiam se beneficiar com o desenvolvimento de uma equipe de tratamento colaborativo de médicos, professores, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais, fonoaudiólogos. É importante também, que os profissionais que se deparam com o diagnóstico da SK, estejam preparados para serem criativos e flexíveis na busca de intervenções efetivas que não existem atualmente (Kasdon e Fox 2012). Inclusive, a equipe de profissionais deve contar com considerável variabilidade individual dos afetados pela síndrome que exige uma terapia "sob medida", que proíbe qualquer previsão de prognóstico generalizado (Van Lierde, Borsel e Cauwenberge 2000).

2.1.1 Aspectos genéticos

Durante muitos anos, a etiologia genética da SK permaneceu desconhecida (Mhanni, Cross e Chudley 1999, Milunsky e Huang 2003, Maas et al 2007 e Teixeira et al 2009) e, embora muitos trabalhos tenham sido publicados sobre o tema, estes foram inconclusivos. Sabe-se que a maioria dos casos é esporádica; porém, tem-se especulado o padrão de herança autossômica dominante, com expressividade variável (Mhanni, Cross e Chudley 1999). Inicialmente, Kuroki et al (1981) descreveram a SK como uma síndrome de herança autossômica dominante, sendo esta sugestão, também relatada por Niikawa et al (1988).

O primeiro relato de recorrência familiar foi descrito por Halal, Gledhill e Dudkiewicz (1989), quando os autores apresentaram uma família composta por pai, um filho e uma filha com a síndrome; sugerindo herança autossômica dominante. Foram descritos outros casos familiares com SK, sugerindo o padrão de herança autossômica dominante (Galan-Gomez et al 1995, Ilyina et al 1995, Kobayashi e Sakuragawa 1996, Silengo et al 1996, Wilson 1998, Shotelersuk et al 2002 e Kokitsu-Nakata et al 2012).

Ilyina et al (1995) relataram 10 indivíduos de ascendência europeia da Bielorrússia, Rússia e Moldávia, sendo que algumas manifestações clínicas foram observadas em pais e outros parentes em três gerações de três famílias, confirmando pelos autores a herança autossômica dominante com expressividade variável.

Kawame et al (1999) analisaram os achados clínicos da síndrome de Kabuki em 18 crianças norte-americanas e todas tinham história familiar para a síndrome de Kabuki.

Milunsky e Huang (2003) sugeriram que a duplicação dos genes contíguos na região 8p22-8p23.1 poderia ser uma base etiológica comum para a SK. No entanto, outros estudos (Miyake et al 2004, Engelen et al 2005, Hoffman et al 2005 e Sanlaville et al 2005) não comprovaram esta duplicação.

Maas et al (2007) encontraram uma microdeleção no *locus* 20p12.1, com deleção do exome 5 do gene *C20orf133*. Entretanto, não foi observada alteração neste gene em pacientes avaliados por Kuniba et al (2008).

Segundo Ng et al (2010), a grande maioria dos casos relatados de indivíduos com a SK foram esporádicos, mas a transmissão de pai para filho de alguns relatos sugere que a síndrome de Kabuki é uma doença autossômica dominante. O número relativamente reduzido de casos, a falta de famílias multiplex e a variabilidade fenotípica da síndrome Kabuki dificultaram a identificação do gene envolvido na causa da síndrome. No entanto, a estratificação genotípica e fenotípica destacou o gene *MLL2* como possível gene candidato. Assim, outros estudos sugerem que as mutações no gene *MLL2* são a principal causada síndrome de Kabuki (Li et al 2011 e Paulussen et al 2011).

Hannibal et al (2011) estudaram 110 famílias que apresentavam a SK e identificaram 70 mutações no gene *MLL2* em 81 delas (74%). As mutações ocorreram em todo o gene, mas foram particularmente comum em exons 39 e 48. As características clínicas das pessoas com ou sem mutações foram semelhantes, com exceção de anomalias renais, que ocorreram em 47% dos portadores da mutação em comparação com 14% daqueles que não têm uma mutação.

Li et al (2011) sequenciaram todos os 54 exons codificantes do gene *MLL2* em 34 pacientes com SK e identificaram 18 mutações distintas em 19 pacientes. Compararam as frequências de sintomas clínicos em portadores da mutação no gene *MLL2* aos indivíduos que não apresentaram as mutações. Portadores da mutação no *MLL2* apresentaram mais frequentemente baixa estatura e anomalias renais e, além disso, um padrão facial mais comum (17 de 19) em comparação com não portadores (9 de 15), embora este resultado não foi estatisticamente significativo.

Micale et al (2011) realizaram avaliação no material genético de 62 indivíduos diagnosticados com a SK, encontrando a mutação no gene *MLL2* em 45 destes indivíduos. Os autores ressaltam a importância do diagnóstico genético e sua correlação com o fenótipo, a fim de promover tratamento precoce aos indivíduos afetados.

Banka et al (2012) investigaram as mutações em *MLL2* em 98 indivíduos com suspeita de SK e em mais 18 indivíduos com SK avaliados por Hannibal et al (2011), somando 116 indivíduos. Em 74/116 (63,8%) foram identificadas as mutações em *MLL2*.

Kokitsu-Nakata et al (2012) relataram o caso de mãe e filha com as características clínicas de indivíduos com a SK. O sequenciamento de DNA de ambas revelou uma mutação no gene *MLL2*. Os sinais clínicos e as provas moleculares nesta família continuam confirmando que a SK é uma condição autossômica dominante com expressividade variável. Este parece ser o primeiro caso relatado de uma família brasileira com recorrência desta síndrome.

Lederer et al (2012) avaliaram oito pacientes com SK e a mutação no *KDM6A* foi encontrada, inclusive em dois irmãos que teriam herdado a doença da mãe e da avó materna. Esta família representa o primeiro exemplo da SK com herança ligada ao X.

As mutações no gene *MLL2* são a causa mais frequente da SK, mais de 100 mutações pontuais *MLL2* têm sido relatadas, mas grandes deleções intragênicas compreendendo um ou mais exons ainda não foram identificados (Riess et al 2012). Os autores relataram um caso de irmãos gêmeos, ambos com SK e características principais da síndrome, onde os gêmeos apresentavam fissura de lábio e palato numa assimetria espelho-imagem. A deleção intragênica nestes irmãos amplia o espectro de mutações *MLL2* e fornecem um raro exemplo de assimetria espelho-imagem de malformações congênitas em gêmeos monozigóticos.

Miyake et al (2013) identificaram mutações *MLL2* em 50 (61,7%) dos 81 pacientes com SK avaliados.

Courcet et al (2013) enfatizaram a importância de avaliar a função renal em crianças diagnosticadas com a SK, após avaliarem em 94 indivíduos, concluindo que as malformações renais foram observados em 28% dos indivíduos com mutação positiva *MLL2* e em nenhum indivíduo mutação negativa *MLL2*.

Recentemente, variantes patogênicas em *KMT2D* e *KDM6A* foram identificadas como as causas da SK em 55,8 - 80,0 % dos indivíduos com a síndrome. Foram avaliados 12 indivíduos com suspeita clínica da SK. As mutações nos genes *KMT2D* e *KDM6A* foram identificadas em 11 indivíduos (91,7%). Mutações *KMT2D* foram detectadas em 10 indivíduos e uma menina tinha uma mutação em *KDM6A*. Os autores concluíram que a análise de mutação rigorosa de *KMT2D* e *KDM6A* pode ser uma ferramenta importante para o diagnóstico precoce e aconselhamento genético dos indivíduos com SK (Cheon et al 2014).

Cappuccio et al (2014) descreveram um caso de indivíduo com SK e mutação do *MLL2*, onde o indivíduo apresentava isomeria brônquica. Os autores relataram que a isomeria brônquica está relacionada tanto ao gene *ROCK2* como ao *SHROOM3*, mas a interação com o *MLL2* não é conhecida.

2.2 ALTERAÇÕES NA CAVIDADE BUCAL

As necessidades bucais de indivíduos com anomalias craniofaciais são variáveis, e quadros sindrômicos devem ser estudados e conhecidos para identificação de aspectos físicos, funcionais ou psicológicos característicos que possam influenciar a resposta do indivíduo ao plano de tratamento estabelecido (Dalben 2004).

As anomalias do complexo maxilomandibular e as anomalias dentárias, apesar de restritas à cavidade bucal, podem representar manifestações de alterações sistêmicas ou fazer parte de síndromes de caráter geral, sendo, portanto, de importância fundamental a participação do cirurgião-dentista na determinação dos prováveis fatores etiológicos dos distúrbios do desenvolvimento (Alvares e Tavano 2009).

Alterações na cavidade bucal podem ser encontradas em muitas síndromes genéticas, enriquecendo os dados para definição do fenótipo e contribuindo para a definição etiológica da doença (Teixeira et al 2009).

As anomalias dentárias estão presentes na maioria dos indivíduos com SK (68% a 77%) (Matsumoto e Niikawa 2003, Santos et al 2006 e Teixeira et al 2009), sendo que a avaliação clínica odontológica e exames radiográficos podem contribuir para o diagnóstico clínico da síndrome, considerando-se a expressividade variável da doença (Teixeira et al 2009). Mhanni et al (1999) concluíram, após avaliação de 8 indivíduos com SK, todos apresentando anomalias dentárias, que estas poderiam ser úteis para estabelecer o diagnóstico naqueles indivíduos com manifestações mais leves da SK.

A literatura específica mundial descreve pouco mais de 350 casos de indivíduos com SK no mundo (Salpietro et al 2007), sendo a grande maioria dos

trabalhos relacionada às características clínicas gerais dos indivíduos afetados e, somente uma pequena porcentagem de estudos específicos na área odontológica, sendo, na sua maioria, casos isolados ou com pequenas amostras de pacientes (Teixeira et al 2009).

Em relação às anomalias orofaciais e intrabuciais, observou-se a presença de fissuras de lábio e palato em 41% a 86% dos indivíduos (Kuroki et al 1981, Niikawa et al 1981, Mhanni, Cross e Chudley 1999, Schrandt-Stumpel et al 2005 e Teixeira et al 2009), entre outras anormalidades como língua ou úvula bífida (Niikawa et al 1981, Wilson 1998 e Shalev et al 2004), maloclusões, micrognatia, retrognatia, palato alto, amplo espaço interdentário, atrasos de irrupção e anomalias dentárias (hipodontia, dentes conóides, câmara pulpar alargada) (Teixeira et al 2009).

2.2.1 Anomalias dentárias

As anomalias dentárias são classificadas de acordo com alguns critérios, entre estes, a fase de desenvolvimento afetada, a morfologia terminal das anomalias e as partes e tecidos dentais acometidos. As anomalias são divididas em três grandes grupos, levando em consideração o aumento, a diminuição e o deslocamento dos tecidos e órgão dentários:

1. Anomalias hiperplasiantes: caracterizadas pelo aumento do número de dentes ou pelo aumento dos componentes teciduais, com alterações estruturais, morfológicas e/ou funcionais, tais como dentes supranumerários, dentes natais ou neonatais, raízes supranumerárias, cúspides supranumerárias, pérolas de esmalte, fusão, concrecência, geminação dentária, macrodontia, taurodontismo (Alvares e Tavano 2009).
2. Anomalias hipoplasiantes: caracterizadas pela diminuição do número de dentes ou pelo desenvolvimento incompleto dos mesmos, com alterações estruturais, morfológicas e/ou funcionais, exemplificada pelas agenesias dentárias (anodontia e hipodontia), hipoplasias do

esmalte e dentinárias, odontodisplasia regional e microdontia (Alvares e Tavano 2009).

3. Anomalias heterotópicas: caracterizadas pela irrupção e/ou posição dos dentes fora do seu local habitual, ou ainda pelo deslocamento e desenvolvimento dos tecidos dentários com perda da relação normal entre eles, sendo estas: a vestibulo e linguo-versão, giroversão, transposição dentária, trasmigração dentária, dilaceração dentária, dente invaginado e dentes não irrompidos (Alvares e Tavano 2009).

O conhecimento dos achados da cavidade bucal e alterações dentárias podem contribuir para a prevenção no tratamento odontológico, proporcionando atendimento mais completo ao indivíduo com a SK (Cogulu et al 2008).

As alterações dentárias em indivíduos com SK são descritas na literatura de forma escassa; porém, as mesmas podem ser de grande valia na definição do fenótipo da síndrome e dados importantes para o entendimento da patogênese da doença. As anomalias dentárias mais comumente encontradas nos indivíduos com SK foram: anomalias heterotópicas (amplo espaço interdentário), alterações do desenvolvimento (atrasos de irrupção e irrupção precoce) (Shotelersuk et al 2002) e alterações na forma (Cogulu et al 2008 e Teixeira et al 2009).

Dentes anômalos, espaçados, irregularmente alinhados, hipodontia e cáries severas foram encontrados em um indivíduo de cinco anos, afetado pela síndrome (Souza, Ribeiro e Ribeiro 1996). Outro indivíduo de oito anos com SK, apresentou ausência dos incisivos laterais inferiores e de um molar superior e incisivos centrais superiores conóides (Lerone et al 1997).

Oito indivíduos com SK foram descritos por Mhanni, Cross e Chudley (1999), principalmente em seus aspectos dentários. Todos eram caucasianos, exceto dois que eram de etnia mista, nascidos de pais não consanguíneos e de gestações sem intercorrências e relatos de exposição a teratógenos conhecidos. Todos apresentaram anomalias dentárias envolvendo os dentes permanentes, sendo a ausência dos incisivos inferiores observada em cinco indivíduos, a ausência dos incisivos laterais superiores em três, do incisivo lateral inferior em dois e do segundo pré-molar em outros dois. Também foram observadas cinco indivíduos com incisivos

superiores em forma de chave de fenda e dois indivíduos com primeiros molares ectópicos.

Matsune et al (2001) descreveram as manifestações bucais em seis indivíduos com SK. Estas incluíram: palato ogival e maloclusão em todos os indivíduos, microdontia em quatro indivíduos (de cinco avaliados), hipodontia em três (de cinco avaliados) e quatro indivíduos (de cinco avaliados) apresentaram dentes conóides.

Petzold et al (2003) publicaram um artigo descrevendo as alterações bucais em quatro indivíduos com SK. Foram realizados exames clínicos e radiografias panorâmicas. No caso 1, relataram que o indivíduo de nove anos, apresentava espaços aumentados entre os incisivos superiores, dentes 11 e 21 com coroas de forma achatadas, irrupção dentária atrasada, coroa dentária do 36 com extensa destruição devido à presença de cárie e retrognatismo maxilar. Aproximadamente, aos doze anos de idade, o dente 11 tinha sido extraído devido à reabsorção radicular e na análise dos cortes histológicos deste elemento dentário foram observadas anomalias do desenvolvimento (dentina e esmalte). O exame radiográfico mostrou que os germes dentários dos 12, 22, 31 e 41 estavam ausentes, os primeiros molares demonstravam depósito de tecido duro na câmara pulpar, anomalia radicular nos 45 e 34, aumento da câmara pulpar sugerindo taurodontismo e aspecto radicular encurtado dos dentes 32 e 42. Foi indicada a extração do dente 11 devido à reabsorção radicular provocada pelo dente 13, deposição de tecido duro na polpa do segundo molar permanente e anomalia radicular do dente 35. No caso 2, o indivíduo apresentava incisivos superiores com formas conóides, irrupção dentária atrasada, dente 22 mal posicionado, apresentando rotação de 90 graus e retrognatismo maxilar, o exame radiográfico, aos 10 anos de idade, mostrou dentição mista, raízes incompletas dos dentes anteriores superiores e raiz anômala do dente 53, aos 16 anos apresentou dentição permanente, dente 27 não irrompido, depósito de tecido mineralizado no tecido pulpar dos primeiros molares, dentes 11 e 21 com raízes curtas e ampla câmara pulpar, sendo o dente 11 com desenvolvimento radicular incompleto e o 21 com reabsorção radicular externa. No caso 3, o indivíduo de seis anos e seis meses de idade, apresentava os dentes 11 e 21 com coroas achatadas, aos 14 anos e três meses, os dentes 17, 27 e 3º molares não tinham irrompido e o dente 22

apresentava giroversão de 90 graus, retrognatia maxilar estava presente e o exame radiográfico mostrou que os dentes 17 e 27 estavam presentes, em fase atrasada de desenvolvimento. No caso 4, o indivíduo aos 16 anos de idade apresentava muitas cáries, com os dentes incisivos laterais superiores, caninos inferiores e dente 21 com grande destruição e o exame radiográfico mostrava que as raízes dentárias dos dentes 11 e 21 estavam encurtadas e as câmaras pulpares estavam muito grandes, depósitos de tecido duro foram encontrados nas câmaras pulpares dos molares.

Shotelersuk et al (2002), descreveram o caso de seis indivíduos com SK, relatando a irrupção precoce de incisivos centrais inferiores em dois indivíduos. Anomalias de forma, tamanho, posição e estrutura foram relatados como aspectos clínicos da SK na revisão de literatura publicada por Adam e Hudgins (2005) onde relacionaram a conclusão de estudos de 350 indivíduos com a síndrome.

Foram examinados 20 indivíduos com SK (sete homens e 13 mulheres, na faixa etária de 1 ano a 34 anos), de forma padronizada por dois pesquisadores, comparando os resultados com os de 306 indivíduos relatados na literatura. Em relação às alterações bucais, os autores encontraram, na literatura, que 83% dos indivíduos com SK apresentaram anomalias dentárias e 88% hipodontia, enquanto observaram no próprio estudo, que todos os indivíduos examinados apresentavam anomalias dentárias e hipodontia (Schrande-Stumpel et al 2005).

Atar, Lee e O'Donnell (2006) relataram o caso de um indivíduo com SK, apresentando as características faciais da síndrome e, entre outros achados, incisivos em forma de chave de fenda.

Com o objetivo de conscientizar os pesquisadores quanto à importância de relacionar a SK com as manifestações bucais e a atuação de uma equipe multidisciplinar, Lung e Rennie (2006) publicaram o caso de um indivíduo que aos três anos de idade foi diagnosticado com SK, apresentando os sinais clínicos da doença. Aos oito anos de idade, apresentou dentição mista, hipodontia com incisivos laterais superiores ausentes e um incisivo central inferior, aumento do espaço interdental e incisivos superiores em forma de chave de fenda, além de presença de cárie e mordida cruzada. No exame radiográfico panorâmico foram observadas câmaras pulpares ampliadas nos incisivos superiores e os primeiros molares permanentes, além da confirmação de agenesia dos dentes citados e terceiros molares superiores.

Santos et al (2006) relataram o caso de um indivíduo de três anos e dois meses de idade com diagnóstico de SK que apresentava características gerais típicas da SK. O exame intraoral mostrou mordida aberta anterior e anomalias dentárias de forma e número na região dos incisivos inferiores, dados confirmados em radiografias panorâmicas e periapicais. Apresentava fusão dos incisivos decíduos inferiores esquerdos centrais e laterais (71 e 72) e geminação do incisivo central decíduo inferior direito (81), além de ausência congênita de incisivos laterais inferiores direito decíduos e permanente (82 e 42) e incisivo lateral inferior esquerdo permanente (32). Os autores ressaltam que o relato deste caso seria o primeiro a descrever a presença das anomalias dentárias de forma na dentição decídua de um indivíduo com SK. Os autores concluíram que a SK é diagnosticada, principalmente com base em características clínicas e a investigação de manifestações dentárias pode ser um parâmetro útil para comprovar o diagnóstico da SK em crianças com formas leves da doença. Além disso, o exame clínico e radiográfico da dentição dos pais dos indivíduos com SK é recomendável, na intenção de verificar anomalias dentárias que podem ajudar a identificar pais levemente afetados pela síndrome.

Cogulu et al (2008) avaliaram, radiográfica e clinicamente, a condição bucal de um indivíduo de 11 anos apresentando sinais clínicos da SK, inclusive alterações cardíacas. Ao exame, foram detectados oligodontia, anomalias dentárias de forma, espaço interdentário aumentado, maloclusão e fissura de palato já operado. Estavam ausentes dez dentes permanentes. Todos os pré-molares presentes apresentavam alterações radiculares e, ainda, um molar com taurodontismo, além de higiene bucal comprometida.

Teixeira et al (2009), avaliaram nove indivíduos com SK, todos apresentavam as manifestações cardinais da síndrome. As manifestações da cavidade bucal era o objetivo do estudo e foram avaliadas através de radiografias panorâmicas e exames clínicos. Os resultados apontaram que os achados mais comuns foram a agenesia dentária. No caso 1, o indivíduo apresentou agenesia dos dentes 12, 22 e 31. No caso 2 não foram observadas agenesias. No caso 3, o indivíduo apresentou agenesia dos dentes 12, 22, 31 e 41. No caso 4, o indivíduo apresentou agenesia dos dentes 22 e 41. No caso 5, indivíduo apresentou somente agenesia do dente 12. No caso 6 não foram observadas agenesias. No caso 7 foram observadas agenesias nos dentes 12, 22, 31, 32, 41 e 42. No caso 8, indivíduo apresentou agenesia nos dentes 12, 22, 23,

31, 32, 41, 42 e no caso 9 apresentou agenesia nos dentes 12, 22, 31 e 41. Os autores ressaltaram que o relato de agenesia do dente 23, canino superior esquerdo em indivíduo com SK era inédito na literatura.

Micale et al (2011) investigaram 62 indivíduos com SK e encontraram que 53,2% dos indivíduos apresentavam dentição anormal.

Banka et al (2012) relataram um caso de um indivíduo com oligodontia.

Kokitsu-Nakata et al (2012) relataram um caso de recorrência mãe e filha com achados clínicos e moleculares da SK, tendo sido observada agenesia do incisivo lateral na mãe.

Prado et al (2013) avaliaram 16 indivíduos com a SK, com idades compreendidas entre oito e 24 anos, de ambos os gêneros. Os indivíduos foram submetidos a exames clínicos, radiográficos e a fotografias intra e extrabuciais. Anomalias craniofaciais e dentárias foram observadas em todos os indivíduos examinados. A anomalia dentária de forma foi a mais observada, principalmente incisivos em chave de fenda, também foram observadas formas atípicas de pré-molares e molares, bem como dilaceração radicular. A hipodontia esteve presente em nove indivíduos e a microdontia em quatro. Os autores concluíram que anomalias não descritas, previamente, foram observadas nesta amostra, tais como anomalias de forma de coroa dentária, anomalias de forma da raiz, sugerindo assim, a necessidade de outros estudos clínicos e moleculares para melhor compreensão das anomalias craniofaciais e dentárias descritas nesta síndrome.

Recentemente, foi publicado um artigo relatando dois casos de indivíduos com a SK, sendo que um deles apresentava hipodontia, além de outros achados clínicos da síndrome (Giordano et al 2014).

2.2.2 Aspectos gerais da fissura de lábio e/ou palato

As fissuras de lábio e/ou palato são as malformações craniofaciais congênitas mais comuns nos seres humanos. No Brasil admite-se que a prevalência oscila em torno de 1:650 nascimentos (Trindade e Silva Filho 2007). Ocorrem na vida intrauterina, no período embrionário e no princípio do período fetal (até a 12ª semana

gestacional). As fissuras de lábio e rebordo alveolar se formam até a 8ª semana, enquanto as fissuras palatinas até a 12ª semana de vida gestacional (Trindade e Silva Filho 2007 e Freitas et al 2012). A ausência de coalescência entre o palato primário e os processos maxilares leva a interrupção do desenvolvimento do lábio superior, produzindo fissura de lábio e a ausência de união entre o palato primário, processo maxilar e palato secundário na linha média origina a fissura de palato (Capelozza Filho et al 1988). Podem ser classificadas em unilaterais (quando atingem somente um lado do lábio) ou bilaterais (acometimento dos dois lados do lábio), completas (quando atingem o lábio e o palato), ou incompletas (quando atingem somente uma dessas estruturas), além de atípicas assim variando desde formas mais leves, como cicatriz labial ou úvula bífida, até formas mais graves, como as fissuras amplas de lábio e palato (Silva Filho et al 1992, Trindade e Silva Filho 2007 e Freitas et al 2012).

As fissuras possuem etiologias diferentes: as de lábio e maxila anterior resultam de um desenvolvimento imperfeito do palato primário, onde a deformação do desenvolvimento facial impede o contato das cristas palatinas, quando estas giram para a posição horizontal, assim sendo, as fissuras de palato primário são frequentemente acompanhadas pelas do palato secundário (duro e mole). A ocorrência de fissuras de palato sem correspondência com as faciais apresenta etiologia diferente, podendo ser resultante de falhas das cristas palatinas que não se encontram devido à falha de crescimento ou de um distúrbio no mecanismo de elevação das cristas, falha das cristas em se fundirem após o contato ter sido estabelecido pelo fato do epitélio de revestimento não se romper ou não ser reabsorvido, ruptura após a ocorrência da fusão das cristas e fusão e consolidação defeituosa do mesênquima das cristas palatinas (Ten Cate 2001).

A fissura de lábio e/ou palato pode apresentar-se na forma isolada ou estar associada a outras anomalias, representando, ou não, quadros sindrômicos. Há necessidade de acompanhamento de indivíduos nascidos com fissura para melhor observação de quadros sindrômicos. Foi relatado o caso de um recém-nascido com fissura de lábio e palato, diagnosticada como uma manifestação isolada. Durante o acompanhamento do caso, foram notadas outras alterações como a inabilidade mental, clinodactilia e características faciais típicas da SK, modificando o diagnóstico para fissura de lábio e palato sindrômica. Assim, os autores enfatizaram a

importância de investigação completa e acompanhamento de indivíduos com fissura de lábio e/ou palato (Handa et al 1991).

Observa-se a presença de fissura de lábio e/ou palato em 41 a 86% dos indivíduos com a SK (Kuroki et al 1981, Niikawa et al 1981, Burke e Jones 1995, Mhanni, Cross e Chudley 1999, Schrande-Stumpel et al 2005 e Teixeira et al 2009) e fissura de palato submucosa (Wilson 1998).

Bever e Ende (1992), relataram o caso de um indivíduo de 8 anos e meio de idade, que apresentava as características clínicas da SK, entre essas a presença de fissura de palato já reparada cirurgicamente.

No ano seguinte, Schrande-Stump et al (1993) apresentaram o caso de um indivíduo com vitiligo e outras alterações típicas da SK, inclusive a fissura de palato.

Burke e Jones (1995) descreveram as características clínicas de oito indivíduos (quatro meninas e quatro meninos) com SK, de etnias diversas. Seis destes indivíduos apresentaram fissura de palato.

Ainda neste ano, Lynch et al (1995) publicaram o caso de gêmeos monozigotos com as características da SK, sendo que um dos gêmeos apresentava fissura de palato mole e o outro, somente palato alto e retrognatia.

Kawame et al (1999) analisaram os achados clínicos da síndrome de Kabuki em 18 indivíduos e a fissura de palato foi um achado comum.

Van Lierde, Borsel e Cauwenberge (2000) relataram o caso de um indivíduo com a SK que apresentava entre outras alterações, fissura de palato submucosa e distúrbios da fala não originados da fissura.

Com o objetivo de descrever as características craniofaciais e dentárias de indivíduos com a SK, Matsune et al (2001) avaliaram seis pacientes (três indivíduos do gênero feminino e três do masculino) com idades entre seis e 24 anos. As avaliações constaram de exame clínico e radiográfico, apontando que um indivíduo apresentou fissura de palato, entre outras anomalias.

Petzold et al (2003) com o mesmo objetivo, descrever as alterações na cavidade bucal dos indivíduos com SK, relatou o estudo de quatro indivíduos, sendo que três deles apresentaram fissura de lábio e/ou palato.

Matsumoto e Niikawa (2003) realizaram uma revisão da literatura quanto aos achados nos indivíduos com SK, relatando a presença de fissura de lábio e/ou palato em 35% dos afetados.

Outra revisão de literatura acerca da SK foi publicada por Adam e Hudgins (2005), onde relatam nos achados da literatura, a mesma porcentagem de indivíduos com SK e fissura de lábio e/ou palato; assim como Wessels et al (2002) que analisaram as características da síndrome de Kabuki em 300 pacientes, encontrando as características fácies típicas, anomalias esqueléticas e viscerais e fissura de lábio e palato presentes na maioria dos indivíduos.

Engelen et al (2005) avaliaram 20 indivíduos com SK a partir de estudos citogenéticos e concluíram, que ainda, o diagnóstico clínico era muito importante, inclusive relataram a presença de anomalias do palato na maioria dos pacientes.

No mesmo ano, Schrandt-Stump et al (2005) revisaram os dados médicos de 20 indivíduos diagnosticados com a síndrome comparando-os com os dados da literatura. Relataram que achados frequentes na região bucal são sub-relatados na literatura, sendo encontrados a fissura de palato em cerca de 50% dos indivíduos.

No ano seguinte, Alvarenga (2006) relatou a presença de fissura palatina em 50% indivíduos estudados com SK.

Kimberley, Morris e Hobart (2006) avaliaram oito indivíduos do ponto de vista genético, incluindo suas características físicas. Entre estes indivíduos, foi encontrada uma menina com fissura de palato; enquanto Lida et al (2006) observaram a fissura de palato em todos os indivíduos analisados. A casuística era de seis indivíduos (cinco meninos e uma menina) todos diagnosticados com a SK, sendo que a metade apresentava fissura de palato e o restante fissura de palato submucosa. Os autores ressaltaram que a fissura de palato é subestimada nos dados da literatura, principalmente a fissura de palato submucosa.

Abdel-Salam et al (2008) relataram o caso de indivíduo de 26 meses de idade com SK e uma rara combinação de anomalias, entre estas a fissura de palato.

Cogulu et al (2008) estudaram a SK e os aspectos bucais, relatando a avaliação de um indivíduo de 11 anos com fissura de palato. Os autores enfatizaram a importância das manifestações bucais para o diagnóstico da síndrome.

A SK foi estudada por Teixeira et al (2009) que realizaram a avaliação dentária em indivíduos com a SK, observando que entre outros achados bucais relevantes, a fissura de palato esteve presente em 1 (n=9) indivíduo examinado, representando aproximadamente 11% da casuística.

Recentemente, foi relatado que, aproximadamente um terço dos indivíduos com SK apresentava fissuras de lábio e/ou palato (Adam et al 2011). Micale et al (2011) investigaram 62 indivíduos com SK, sendo que 59,7% dos indivíduos apresentaram alterações no palato (palato alto ou fissura).

Kokitsu-Nakata et al (2012) relataram o caso de mãe e filha com achados clínicos e moleculares da SK, sendo que a filha apresentava fissura de lábio e palato.

Riess et al (2012) relataram um caso de irmãos gêmeos, ambos com SK e características principais da síndrome, entre estas, a fissura de lábio e palato, sendo que um dos irmãos tinha a fissura no lado direito e outro no lado esquerdo, ou seja, representaram uma assimetria espelho-imagem.

Giordano et al (2014) publicaram o relato de dois casos clínicos de indivíduos com a SK, com enfoque em doenças imunológicas, sendo que um deles apresentava fissura de palato operada e outros achados clínicos da síndrome.

2.2.3 Higiene bucal

A forma mais eficaz de prevenir doenças sistêmicas das infecções bucais é através da manutenção da dentição saudável, bem como a saúde do periodonto, por meio de práticas de higiene bucal diária e cuidado profissional regular (Slots 2003).

O corpo humano apresenta relações orgânicas interdependentes, visto que as condições de doença em alguns órgãos ou componentes podem influenciar o desenvolvimento de doenças em outros locais do corpo. O efeito da saúde bucal sobre a saúde em geral, foi investigada há décadas por muitos estudos epidemiológicos, parecendo haver direta relação entre higiene bucal deficiente e diferentes doenças sistêmicas. A relação exata não está totalmente definida, porém a maioria dos estudos postula a mediação de uma resposta inflamatória

(Carramolino-Cuéllar, Tomás e Jiménez-Soriano 2014). Doenças sistêmicas que podem envolver microrganismos bucais tais como endocardite infecciosa, pneumonia aspirativa, candidíase disseminada relacionada ao HIV, septicemia associada à quimioterapia e radioterapia e várias outras infecções potencialmente fatais, são causadas por bacteremias transitórias, que podem ocorrer espontaneamente a partir de focos de infecção dentária, da mastigação, escovação e uso de fio dental ou outras manipulações diárias, ou a partir de tratamentos dentários (Slots 2003). Esta associação entre a cavidade bucal e doença, em geral, requer estudos mais aprofundados e os profissionais da área da saúde devem estar cientes da importância da adoção de medidas destinadas a promover a saúde bucal correta. A doença periodontal pode ser uma importante causa de morbidade e mortalidade de várias doenças sistêmicas, especialmente em indivíduos que apresentem defesa do hospedeiro comprometido (Slots 2003).

Por outro lado, de acordo com Assunção et al (2008), a presença de cáries severas poderia estar relacionada a dieta infantilizada em indivíduos com doenças sistêmicas, ou ainda, pelo uso de medicação contendo açúcar. A cárie tem etiologia multifatorial, desenvolve-se a partir da presença do biofilme dental, que é o responsável por mediar a desmineralização dos tecidos dentários duros. Para sua ocorrência, há a necessidade da interação de três fatores: microrganismos cariogênicos (*Streptococcus mutans*), substrato fermentável (como a sacarose) e um hospedeiro vulnerável (Loesche 1986).

Foram identificadas, morfológica e bioquimicamente, cerca de 500 espécies bacterianas distintas na cavidade bucal, sendo significativa a quantidade excessiva de microrganismos em 1ml de saliva; somente no biofilme da gengiva cervical existem cerca de 100 bilhões de microrganismos (Moenning, Nelson e Kohler 1989).

A presença dos microrganismos em tecidos subjacentes mais profundos, como de uma bolsa periodontal profunda, podem proliferar e provocar infecções odontogênicas, dependendo do estado fisiológico do hospedeiro e também do impacto da agressão infecciosa. Diante da infecção, o profissional deve considerar três aspectos importantes: a integridade da barreira anatômica (defesa local), as defesas celulares (humorais) e as defesas acelulares (Felix e Leão 2012).

Neste contexto, iremos discorrer sobre a integridade da barreira anatômica e os outros aspectos importantes, citados acima, serão abordados oportunamente.

A defesa local, descrita como a integridade da barreira anatômica corresponde à manutenção da integridade da mucosa bucal, assim como de outras mucosas e pele, que agem impedindo a invasão de microrganismos oportunistas nos tecidos subjacentes. As bactérias denominadas indígenas (bactérias residentes no próprio hospedeiro constituindo a microbiota bucal normal - fazendo parte do biofilme bucal) se forem destruídas ou modificadas pela ação de antibióticos de amplo espectro, darão oportunidade de outras bactérias não próprias daquela região colonizar a área anteriormente ocupada pelas bactérias residentes e inócuas e provocar infecções (Felix e Leão 2012).

O microrganismo causador da endocardite bacteriana em mais de 60% dos casos foi o estreptococos viridans (*S. mutans*, *S. mitior*) tornado obrigatório às crianças com cardiopatias congênitas, a manutenção da saúde bucal (Suvarna, Rai e Hegde 2011). Também os indivíduos com imunodepressão devem manter a higiene bucal como prevenção da endocardite bacteriana (Nishijima et al 2012). Segundo a American Heart Association (2010), a endocardite bacteriana ou infecciosa ocorre quando bactérias invadem a corrente sanguínea (bacteremia) e, através desta, infectam válvulas cardíacas anormais ou outros tecidos danificados do coração.

A escassa higiene bucal nos indivíduos com SK foi descrita na literatura por alguns autores (Souza, Ribeiro e Ribeiro 1996, Matsune et al 2001, Petzold et al 2003, Lung e Rennie 2006, Cogulu et al 2008 e Spano et al 2008).

Foi descrito na literatura o caso de um indivíduo com 5 anos de idade que apresentou características da “Pêntade de Niikawa”, inclusive com alterações bucais e relato de cáries severas (Souza, Ribeiro e Ribeiro 1996).

Petzold et al (2003) descreveram as alterações bucais de quatro indivíduos, sendo que em um deles, foi observada a presença de cáries severas levando a extração do 1º. molar inferior esquerdo que apresentava sua coroa totalmente destruída. Outro indivíduo da casuística, um indivíduo de 16 anos, também apresentava cárie generalizada, inclusive o incisivo central superior esquerdo destruído por cárie.

Atar, Lee e O'Donnell (2006) relataram o caso de um indivíduo diagnosticado com a SK; o exame intrabucal revelou higiene bucal deficiente e a presença de inúmeras cáries de mamadeira.

No mesmo ano, Lung e Rennie (2006) descreveram o caso de um indivíduo de oito anos com SK, que também apresentava higiene bucal deficiente. Os autores enfatizaram a importância de relacionar a síndrome de Kabuki com as manifestações bucais e a atuação de uma equipe multidisciplinar.

Santos et al (2006) relataram o caso de um indivíduo que apresentava cáries e anomalias dentárias.

Cogulu et al (2008) descreveram a condição bucal de um indivíduo de 11 anos com SK e alterações cardíacas. Ao exame clínico foram observadas anomalias dentárias e higiene bucal comprometida. O autor ressalta que o comprometimento da higiene bucal dos indivíduos com SK necessita de diagnóstico precoce e tratamento odontológico adequado, visto que os mesmos apresentam anomalias cardíacas congênitas com maior risco a endocardite bacteriana.

Segundo Teixeira et al (2009), a prevenção de comprometimento odontológico, como a cárie, tem papel importante evitando a perda de dentes nos indivíduos com SK.

2.3 ALTERAÇÕES SISTÊMICAS

A indissociabilidade dos aspectos da saúde bucal e da saúde geral no atendimento do indivíduo está, atualmente, bem sedimentada. Assim, evidencia-se a importância das trocas de informações de uma equipe multidisciplinar, sendo este conceito fundamental em todos os níveis de atendimento, possibilitando a todos, ações integradas mais objetivas e eficazes, obedecendo às necessidades dos pacientes (Slots 2003 e Antunes, Castro e Coracin 2012).

As crianças que apresentam doenças sistêmicas, mesmo em idade precoce, necessitam de maior atenção odontológica. A anamnese detalhada permite diagnóstico e tratamento adequados, bem como, a interação entre os médicos pediatras e odontopediatras proporcionará melhor acompanhamento da criança de risco, e também possibilitará, aos pais, informações sobre a condição e as necessidades de seus filhos para o seu crescimento saudável. Deve-se trabalhar a prevenção odontológica o mais cedo possível para que tais crianças cresçam livres

da cárie e doença periodontal, as quais podem ter importante repercussão sistêmica (Assunção et al 2008).

A odontologia não poderia, de forma alguma, isentar-se da sua responsabilidade em relação às outras profissões da área da saúde, em especial da medicina. Desde o início, a prática das profissões da saúde foi orientada no sentido do diagnóstico e tratamento das enfermidades visando à intenção curativa. A expressão “arte de curar”, frequentemente associada à medicina, ilustra bem essa orientação; porém, atualmente, todas as profissões da saúde ocupam uma posição de destaque na sociedade, buscando de forma progressiva a promoção da saúde como um todo e sendo assim, este trabalho exige uma equipe multidisciplinar com enfoque preventivo (Queluz e Palumbro 2000).

Os indivíduos com SK devem ser tratados por uma equipe multidisciplinar, evitando qualquer previsão de prognóstico generalizado (Van Lierde, Borsel e Cauwenberge 2000).

2.3.1 Cardiopatias

As cardiopatias envolvem várias doenças do sistema cardiovascular, sendo necessário o diagnóstico da doença para estabelecer as necessidades diversas durante o tratamento odontológico (Bortolotto, Neves e Montano 2012).

O cirurgião-dentista se depara, cotidianamente, com indivíduos cardiopatas, assim a anamnese representa o principal instrumento do planejamento do tratamento odontológico nas fases pré, trans e pós-atendimento. Na avaliação odontológica deve ser realizada a identificação das principais cardiopatias e elucidar as situações que necessitam de abordagem odontológica adequada: cardiopatias congênitas, insuficiência cardíaca, doenças valvares, endocardite bacteriana, entre outras (Bortolotto, Neves e Montano 2012).

Portanto, a breve explanação das cardiopatias mais comumente encontrada, é esclarecedora.

- INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Estado fisiopatológico onde o coração não é capaz de bombear o volume sanguíneo necessário para suprir as necessidades metabólicas ou somente o faz quando há pressão de enchimento alta. Suas principais causas são: doença coronariana crônica (estenose da artéria coronária), hipertensão arterial, miocardite, miocardiopatia periparto, doenças valvares, hipertireoidismo, diabetes melito, entre outras. Aos exames complementares apresentam sinais de sobrecarga de ventrículo esquerdo (eletrocardiograma); aumento da área cardíaca e congestão pulmonar podem estar presentes na avaliação radiográfica de tórax e a dilatação das câmaras cardíacas pode ser observadas no ecocardiograma. Vários são os tratamentos, variando de medicamentoso ou não, ao intervencionista, nos casos mais graves, com a utilização de marcapassos, implante de cardiodesfibrilador, correção cirúrgica da valva mitral, coração artificial e transplante de coração (Bortolotto, Neves e Montano 2012).

- DOENÇAS VALVARES

As principais doenças valvares que requerem cuidados no tratamento odontológico são aquelas que acometem a valva mitral ou a valva aórtica, causando obstrução do fluxo sanguíneo ou escape para uma das cavidades (Bortolotto, Neves e Montano 2012).

- DOENÇA DA VALVA MITRAL (estenose mitral)

Há maior prevalência em mulheres, sendo a febre reumática sua principal causa. Seus sinais clínicos são taquicardia ou arritmias, ausculta cardíaca com alterações, estase jugular, entre outros. O eletrocardiograma pode apresentar ritmo sinusal com taquicardia ou fibrilação arterial e no ecocardiograma, algum grau de estenose, aumento do átrio esquerdo, hipertensão pulmonar, repercussão de câmaras direitas. O tratamento pode ser medicamentoso (prevenção de endocardite) ou intervencionista como valvoplastia por balão, cirurgia por plastia da valva mitral ou troca valvar por prótese artificial biológica ou mecânica (Bortolotto, Neves e Montano 2012).

▪ INSUFICIÊNCIA MITRAL

Apresenta como etiologia febre reumática, degeneração mixomatosa (prolapso valvar), endocardite infecciosa, doenças valvares do colágeno, isquemia do músculo papilar. Nos sinais clínicos da doença observam-se alterações na ausculta e aos exames complementares, ritmo sinusal taquicárdico ou fibrilação atrial no eletrocardiograma, aumento da área cardíaca na radiografia do tórax e aumento de átrio e ventrículo podem ser observados no ecocardiograma. O tratamento pode ser medicamentoso (prevenção de endocardite) ou intervencionista com cirurgia por plastia da valva mitral ou troca da mesma por prótese artificial biológica ou mecânica (Bortolotto, Neves e Montano 2012).

▪ DOENÇAS DA VALVA AÓRTICA (estenose aórtica)

A etiologia das doenças da valva aórtica são calcificação das cúspides associadas a envelhecimento e aterosclerose, febre reumática e valva aórtica bicúspide. Os sinais clínicos correspondentes são: pulso arterial com amplitude diminuída e sustentado e ausculta cardíaca com alterações. No eletrocardiograma observa-se sobrecarga do ventrículo esquerdo e hipertrofia ventricular; alterações no gradiente de pressão transvalvar e área valvar são achados comuns no ecocardiograma. É possível associação de doença coronária em 30% dos casos. O tratamento pode ser clínico nos pacientes assintomáticos, necessitando de prevenção de endocardite ou intervencionista, quando presentes sintomas – troca cirúrgica da valva aórtica por prótese artificial biológica ou mecânica (Bortolotto, Neves e Montano 2012).

▪ INSUFICIÊNCIA AÓRTICA

Sua etiologia está representada por febre reumática, endocardite infecciosa, doenças valvares do colágeno (lúpus), dilatação da aorta ascendente (aneurisma, síndrome de Marfan, aortite sífilítica, dissecação da aorta). Os sintomas mais comuns são as alterações na ausculta, sendo observado ritmo sinusal taquicárdico ou fibrilação atrial no eletrocardiograma, aumento da área cardíaca na radiografia do tórax e no ecocardiograma apresenta algum grau de regurgitação, aumento de átrio e ventrículo, fração de ejeção diminuída nos casos mais graves, hipertensão pulmonar e repercussão de câmaras direitas. O tratamento pode ser medicamentoso

ou intervencionista (cirurgia por plastia da valva mitral ou troca valvar por prótese artificial biológica ou mecânica) (Bortolotto, Neves e Montano 2012).

A doença cardíaca congênita, as anormalidades no desenvolvimento estrutural do coração, ocorre em aproximadamente 8:1000 nascidos vivos. O microrganismo causador da endocardite infecciosa, em mais de 60% dos pacientes, foi o estreptococos viridans, tornando obrigatório a manutenção da saúde bucal nestes indivíduos. Suvarna, Rai e Hegde (2011) avaliaram a saúde bucal de crianças com cardiopatia congênita. Um total de 74 crianças portadoras de cardiopatias congênitas foram selecionados para o estudo e 30 indivíduos saudáveis como grupo controle. A saúde bucal precária foi prevalente entre estas crianças do grupo de estudo, em comparação com grupo controle, indicando falta de conhecimento da importância da manutenção da higiene bucal.

A existência de anormalidades cardíacas congênitas em indivíduos com SK, os coloca em alto risco de endocardite infecciosa; por conseguinte, pode ser aconselhável a utilização de um regime de antibióticos para a profilaxia antes de procedimentos dentários invasivos em pacientes com problemas cardíacos (Rocha et al 2008).

Atenção redobrada deve ser dada a estes pacientes quando necessárias intervenções odontológicas, visto que estas alterações cardíacas (doenças cardíacas complexas – como a Tetralogia de Fallot e estenose aórtica e doenças cardíacas congênitas – como a persistência do canal arterial, defeito do septo ventricular e atrial, coartação da aorta) são classificadas como condições cardíacas de alto e médio risco para a endocardite bacteriana, conforme protocolo elaborado pela Associação Americana de Cardiologia, necessitando de profilaxia antibiótica em alguns procedimentos odontológicos especificamente, as cardiopatias de alto risco são presença de próteses valvares cardíacas metálicas ou biológicas, história prévia de endocardite bacteriana, cardiopatias congênitas cianóticas complexas (ventrículo único, transposição dos grandes vasos, tetralogia de Fallot), correção cirúrgica dos *shunts* ou condutos pulmonares. As cardiopatias de risco moderado ou médio são a maioria das cardiopatias congênitas (exceto aquelas como de alto risco ou sem risco), valvopatia adquirida (como a sequela de febre reumática), cardiomiopatia hipertrófica e prolapso da valva mitral com regurgitação. As cardiopatias consideradas sem risco e que não necessitam de profilaxia antibiótica para

endocardite são comunicação interatrial (CIA) isolada, comunicação interventricular (CIV) ou permanência do canal arterial corrigidos cirurgicamente, prolapso da valva mitral sem regurgitação, sopro cardíaco fisiológico, funcional ou inocente, doença de Kawasaki prévia sem disfunção valvar, marcapasso artificial cardíaco e desfibriladores. Faz-se ressalva que no InCor, quando da realização de procedimentos odontológicos cruentos, é indicada a profilaxia antibiótica para portadores de marcapasso artificial cardíaco e desfibriladores, justificado por estudos que têm demonstrado a presença de cicatrículas em áreas próximas ao sítio do eletrodo e em outras áreas do endocárdio desses indivíduos, sugerindo assim, a predisposição à endocardite (Bortolotto, Neves e Montano 2012).

Os procedimentos odontológicos que necessitam de profilaxia antibiótica são: exodontias, procedimentos periodontais incluindo cirurgias e raspagem coronorradicular, profilaxia dos dentes quando existe o risco de sangramento, pulpotomia, pulpectomia, penetração desinfetante e instrumentação endodôntica, colocação subgengival de grampos para isolamento absoluto, cirurgias apicais e demais cirurgias odontológicas, colocação de bandas ortodônticas, anestesia local intraligamentar, afastamento gengival com fio retrator, restaurações subgengivais e/ou uso de tira de matriz subgengival, drenagem de abscesso dentário intra ou extrabucal, drenagem de abscesso periodontal (Bortolotto, Neves e Montano 2012) colocação de implantes e reimplantes de dentes avulsionados (Associação Brasileira de Odontologia 2010). Procedimentos odontológicos sem risco de sangramento, tais como exame clínico do sulco gengival, anestesia local exceto a técnica intraligamentar, remoção de sutura, restaurações supragengivais, procedimentos endodônticos que não envolvam risco de manipulação além do periápice, cimentação de *brackets*, remoção de *brackets* sem risco de traumatismo ao tecido gengival, ajuste de aparelhos ortodônticos, moldagem dos arcos dentários, tomadas radiográficas intrabuciais, esfoliação de dentes decíduos, polimento supragengival dos dentes e de restaurações, aplicação de flúor ou selante (Bortolotto, Neves e Montano 2012).

A profilaxia antibiótica indicada é a seguinte:

- profilaxia geral padrão: amoxicilina – adultos 2,0g, crianças 50mg/kg – via oral uma hora antes do procedimento,

- na impossibilidade de administração oral: ampicilina – adultos 2,0g IM ou EV, crianças 50mg/kg – intramuscular ou endovenosa, 30 minutos antes do procedimento,
- alérgicos à penicilina: clindamicina – adultos 600mg, crianças 20mg/Kg – via oral, uma hora antes do procedimento, cefalexina ou cefadroxil – adultos 2,0g, crianças 50mg/kg - via oral, uma hora antes do procedimento, azitromicina ou claritromicina - adultos 500mg, crianças 5015mg/kg - via oral, uma hora antes do procedimento,
- alérgicos à penicilina e impossibilitados de administração oral: clindamicina ou cefazolina - adultos 600mg, crianças 20mg/Kg – endovenosa, 30 minutos antes do procedimento e
- para todos os antibióticos, a dose infantil deve ter o cálculo aplicado até que a dose total alcance a dose de adulto (Bortolotto, Neves e Montano 2012).

Além disto, cardiopatas necessitam de tratamento odontológico diferenciado, principalmente no quesito bacteremia, sendo que a bacteremia transitória é produzida após 60% das exodontias, 88% das cirurgias periodontais e aproximadamente 40% após escovação dentária (Associação Brasileira de Odontologia 2010).

O comprometimento da higiene bucal dos indivíduos com SK também foi descrito, enfatizando a necessidade de diagnóstico precoce e tratamento odontológico adequado, visto que os mesmos apresentam anomalias cardíacas congênitas com maior risco a endocardite bacteriana (Cogulu et al 2008 e Rocha et al 2008). Segundo a American Heart Association (2010), a endocardite bacteriana ou infecciosa ocorre quando bactérias invadem a corrente sanguínea (bacteremia), e, através desta, infectam válvulas cardíacas anormais ou outros tecidos danificados do coração. Certas bactérias são residentes habituais do organismo, principalmente na boca, no sistema respiratório superior, intestino, vias urinárias e pele.

Os defeitos cardiovasculares são alterações viscerais mais frequentes na SK (Santiago et al 2010), incluindo ventrículo único com um átrio comum, defeitos do septo ventricular, defeito do septo atrial, tetralogia de Fallot, coartação da aorta, persistência do canal arterial, aneurisma de aorta, transposição dos grandes vasos e

bloqueio de ramo direito, observados em 31% dos pacientes (Niikawa et al 1988), sendo o defeito do septo ventricular o achado mais comum (Niikawa et al 1988, Okada et al 2001). Foi descrito na literatura, o caso de um bebê com SK, do gênero feminino, que aos seis meses de idade, morreu como resultado de uma complicação de malformação cardíaca (Tsukahara et al 1997).

Hughes e Davies (1994) discorreram sobre a relação da SK e o comprometimento cardíaco, especificamente sobre a coarctação da aorta. Avaliaram 20 casos sem diagnóstico definitivo da SK: seis meninos e 14 meninas, com idade variando de 10 meses a 13 anos. A incidência de anormalidades cardíacas nessas crianças foi quase o dobro relatado anteriormente (55%) e coarctação da aorta ocorreu com frequência de 25%. Relataram que os defeitos cardíacos congênitos em indivíduos com SK eram estimados em 30%, mas que até aquele momento, a associação entre SK e o tipo de malformação cardíaca, não estava estabelecido. A partir daí, relatam minuciosamente cinco casos de indivíduos com SK e alterações cardíacas. No caso 1 – o indivíduo apresentou insuficiência cardíaca, aproximadamente, aos quatro meses de idade e aos seis meses foi operada. Na cirurgia foram confirmados o defeito no músculo do septo ventricular, a coarctação preductal e a persistência do ducto arterial. No caso 2 – o indivíduo apresentou episódio cianótico 11 horas após o nascimento. A avaliação cardíaca foi executada e indicada a cirurgia que ocorreu com dois dias de idade. Notou-se a persistência do canal arterial, coarctação da aorta e defeitos do septo ventricular. O ecocardiograma pós-operatório confirmou a presença de válvula aórtica bicúspide. No caso 3 – na 34^a. semana de gestação, durante a rotina pré-natal, o exame ultrassonográfico apontou a presença de anomalia cardíaca – coarctação da aorta. O indivíduo foi operado após 2 dias do nascimento, sendo encontrado persistência do ducto arterial e arco aórtico hipoplásico, além de válvula aórtica bicúspide. No caso 4 – o indivíduo foi avaliado quanto a insuficiência cardíaca com três semanas de idade. O ecocardiograma mostrou moderado defeito no septo atrial, pequeno arco aórtico e coarctação na artéria subclava. Com seis semanas de idade o paciente foi submetido à correção cirúrgica. No caso 5 – o indivíduo foi avaliado com oito semanas de idade por apresentar sinais sugestivos da coarctação da aorta, corrigida posteriormente com cirurgia. Também foram notados defeito do septo ventricular, na artéria subclava e válvula aórtica bicúspide.

Galan-Gomez et al (1995) descreveram a SK em cinco crianças, três meninas e dois meninos, observando defeitos cardíacos em quatro delas. Ainda em 1995, Lynch et al (1995) publicaram o caso de gêmeos monozigotos afetados pela SK, porém discordantes sobre dois aspectos, fissura palatina e cardiopatia congênita, sendo que um deles apresentou coarctação da aorta e artéria subclava deficiente.

No ano seguinte, foi descrita uma família, pai e filha afetados pela SK, sendo que a filha apresentou doença cardíaca congênita e aos seis anos de idade foi submetida a correção de um defeito do septo ventricular. Aos 17 anos tinha, aproximadamente, 1,45m de altura (Kobayashi e Sakuragawa 1996).

Souza, Ribeiro e Ribeiro (1996) publicaram a descrição de um indivíduo de cinco anos com SK, que além das alterações faciais típicas da síndrome, apresentou cardiopatia congênita (aorta bicúspide).

Kawame et al (1999) analisaram os achados clínicos da SK em 18 indivíduos, sendo as cardiopatias congênitas presentes em sete indivíduos (39%); três indivíduos foram submetidos à correção da coarctação da aorta. No mesmo ano, Mhanni, Cross e Chudley (1999) avaliaram oito indivíduos com a SK e destes, seis indivíduos apresentaram cardiopatias congênitas.

Avaliações cardíacas de 60 indivíduos diagnosticados com SK foram realizadas por Digilio et al (2001). A avaliação incluiu radiografia de tórax, ecocardiograma e Doppler dimensional, onde obtiveram como resultado que 58% do pacientes apresentaram defeitos cardíacos congênitos. Os defeitos mais frequentes foram coarctação da aorta (23%), comunicação interatrial (20%) e comunicação interventricular (17%). Os autores concluíram que a alta prevalência de doença arterial coronariana pede reavaliação precisa de indivíduos avaliados por cardiologistas pediátricos, a fim de identificar os casos leves e ainda não reconhecidos da SK.

McGaughan et al (2000) descreveram nove indivíduos com SK todos tendo a característica dismorfismo facial e muitas das anomalias bem definidas associadas, inclusive estenose mitral congênita grave.

Prasad e Chudley (2002) resumiram as características clínicas e discutiram as bases genéticas de várias síndromes, entre elas, a SK, onde anomalias cardíacas

específicas são encontrados com frequência. Os autores relataram que cerca de 30% de todas as cardiopatias congênitas estão associados com malformações extracardíacas. Anomalias cromossômicas são mais comuns em indivíduos com anomalias cardíacas em comparação à população geral. Presença de características dismórficas faciais e anomalias não cardíacas associadas deve alertar os pediatras para um diagnóstico de síndrome subjacente. A importância de se estabelecer um diagnóstico clínico preciso deve ser enfatizada. As famílias necessitam de aconselhamento genético com informações precisas sobre os riscos de recorrência. Com o advento da Internet e acesso rápido à informação, os médicos e as famílias dos pacientes podem acessar informações valiosas sobre o prognóstico, história natural, e as intervenções clínicas para a criança afetada e grupos de apoio úteis para a família. A detecção de anomalias cardíacas durante o período pré-natal merece avaliação genética.

Petzold et al (2003), avaliaram as alterações bucais em quatro indivíduos com a SK, sendo que dois deles apresentaram como diagnóstico pós-natal a coartação da aorta .

Schrander-Stumpel et al (2005) avaliaram 20 indivíduos com SK, onde encontraram um indivíduo com dilatação da aorta, dado ainda não relatado na literatura. Realizaram, também, o levantamento de 306 casos na literatura que descreviam indivíduos com SK, tendo encontrado 24 (n=108) indivíduos com coartação da aorta ou válvula aórtica bicúspide, 22 (n=104) indivíduos com defeitos no septo ventricular e 22 (n=124) indivíduos com defeitos no septo atrial.

Shah et al (2005) publicaram um relato de caso de um indivíduo diagnosticado com SK. Ainda durante a gestação, nos exames pré-natais, foi detectado provável foco de cardiopatia congênita. Ao nascimento, foi realizado ecocardiograma que mostrou estenose mitral, estenose aórtica e coarctação da aorta. Foi realizada cirurgia reparadora. O diagnóstico da SK foi realizado por dois geneticistas, de forma independente, baseando-se nos sinais fenotípicos. O indivíduo aos nove meses de idade apresentou insuficiência respiratória e foi hospitalizado, sendo detectado alterações do ritmo cardíaco e então, a necessidade de colocação de marcapasso. O paciente permaneceu hospitalizado devido a complicações infecciosas de ordem sistêmica. Apresentava também complicações imunológicas. Aproximadamente, um mês após a hospitalização e vários

tratamentos, o menino faleceu. A autópsia foi realizada, revelando que o coração pesava o dobro do esperado, notou-se hipertrofia biventricular, sendo que o ventrículo direito apresentou a espessura da parede cerca de quatro vezes maior que a normal e a do ventrículo esquerdo, o dobro. O átrio direito e o seio coronariano estavam dilatados e átrio esquerdo era pequeno com fibroelastose endocárdica, havia estenose da válvula mitral e aórtica. A circunferência da válvula pulmonar era de cerca de um terço maior que o normal. Outras anomalias anatômicas foram encontradas.

Com o objetivo de descrever a fissura de palato nos indivíduos com a SK, Lida et al (2006) estudaram seis casos clínicos, onde observaram um indivíduo que, além dos sinais clínicos típicos da SK, apresentou coarctação da aorta.

Kimberley, Morris e Hobart (2006) avaliaram oito indivíduos com SK objetivando a definição da causa genética da síndrome. Entre oito indivíduos avaliados, foram encontrados seis com doenças cardíacas, mais especificamente: dois com válvula aórtica bicúspide e outros com dilatação da aorta, defeito do septo atrial, estenose da aorta e insuficiência mitral.

Abdel-Salam et al (2008) relataram o caso de um indivíduo de 26 meses de idade com SK e uma rara combinação de anomalias, entre estas defeitos cardíacos congênitos.

Também foram encontradas alterações morfológicas do coração nos indivíduos com SK avaliados por Silva (2009) em 25% dos indivíduos estudados. As alterações encontradas foram estenose mitral com válvula mitral em pára-quedas, além de distúrbio de condução em ramo direito, tetralogia de Fallot, defeito do septo interventricular associado à comunicação interatrial, coarctação de aorta e persistência de canal arterial. Teixeira et al (2009) também relatam a presença de doença cardíaca em 33% indivíduos com SK avaliados.

Suarez Guerrero, Ordóñez Suarez e Contreras García (2012) com a preocupação de fornecerem aos familiares dos indivíduos afetados com a SK, o diagnóstico genético precoce, estudaram as características de dois indivíduos com a síndrome e anomalias cardíacas. Um deles apresentou coarctação da aorta e o outro, comunicação interventricular e aorta bicúspide com insuficiência leve.

Riess et al (2012) publicaram o caso de gêmeos monozigotos com alteração genética tipo espelho-imagem, com mutação no gene *MLL2*, onde ambos os gêmeos apresentaram cardiopatia congênita, especificamente septo ventricular pequeno e defeito no septo atrial.

Topcu et al (2013) relataram o caso de uma menina diagnosticada com a SK e a partir do ecocardiograma foram detectadas alterações cardíacas congênitas, tais como sopro, defeito no septo ventricular e persistência de ducto arterioso.

Recentemente, foi relatado o caso de um indivíduo afetado pela SK e ineditamente por anomalia congênita rara conhecida por Isomeria brônquica entre outras alterações, como a coartação da aorta e defeito do septo ventricular (Cappuccio et al 2014). Outro caso de indivíduo com SK e coartação da aorta foi publicado por Giordano et al (2014), onde dois indivíduos com a síndrome apresentaram doença hematológica autoimune.

Outros autores (Hughes e Davies 1994, McMahon e Reardon 2006 e Moral, Zuccarino e Loma-Osorio 2009) relatam alterações cardíacas em 50% dos indivíduos com SK, sendo a coartação da aorta encontrada em 25% destes e ainda estenose mitral, aórtica ou pulmonar, além da Tetralogia de Fallot e retorno venoso pulmonar anormal.

2.3.2 Doenças infecciosas e imunológicas

As principais doenças infectocontagiosas podem apresentar manifestações bucais específicas, além de modificações ou comprometimento do tratamento odontológico, derivado das alterações que as mesmas podem provocar em diversos órgãos. A manutenção da saúde bucal e tratamento preventivo devem ser constantes, assim como a eliminação imediata de quaisquer focos infecciosos de origem odontológica (Ortega 2012).

Como descrito anteriormente, o papel do hospedeiro frente às infecções irá depender do seu estado fisiológico e do impacto da agressão infecciosa; assim sendo, é necessário observar três aspectos importantes: a integridade da barreira

anatômica (visto no capítulo de Higiene Bucal), as defesas celulares e defesas acelulares (Felix e Leão 2012).

As defesas acelulares e celulares fazem parte de um sistema complexo de defesa do organismo, denominado sistema imune. Este sistema de defesa é designado para reconhecer corpos estranhos e torná-los inofensivos, apresenta muitas ramificações que se apoiam entre si. Para que o sistema imune se torne efetivo, além da presença do antígeno, deve ser capaz de agregar os elementos componentes, respondendo assim com a formação humoral de anticorpos e a imunidade mediada por células (Trowbridge e Emlig 1997).

As defesas humorais (acelulares) são representadas pelas imunoglobulinas (Igs) presentes no plasma sanguíneo e outras secreções apresentam a função de auxiliar no combate as infecções, uma vez que se aderem às bactérias invasoras, possibilitando a fagocitose mais ativa pelos leucócitos e assim, destruindo as bactérias de forma mais eficaz (Felix e Leão 2012).

Existem cinco classes de imunoglobulinas (anticorpos): IgM e IgG (ambas ativas contra bactérias Gram-positivas), IgA (encontrada nas mucosas úmidas impedindo adesão das bactérias), IgD (função desconhecida) e IgE (relacionada a hipersensibilidade tardia), que têm um papel importante no suporte das reações imunes (Trowbridge e Emlig 1997 e Felix e Leão 2012). O sistema imune tem como principal objetivo eliminar os antígenos ou seja, as bactérias invasoras. No caso das mucosas úmidas, a IgA promove imunidade local reagindo contra agentes infecciosos e neutralizando-os (Trowbridge e Emlig 1997).

O reconhecimento das bactérias (antígenos) é facilitado por um complexo de 20 proteínas séricas produzidas no fígado, denominado Sistema Complemento, que funciona como uma cascata de eventos quando ativado. Uma vez ativado, é um potente efector nos mecanismos de mediação da resposta vascular, recrutamento de leucócitos fagocíticos, opsonização de alvos para as células fagocíticas e dano direto sobre as células-alvo (Trowbridge e Emlig 1997). Estas proteínas, além de serem importantes no reconhecimento das bactérias, incrementam a quimiotaxia atraindo leucócitos polimorfonucleares da corrente sanguínea para a área infectada, realizam a opsonização que por sua vez, facilita imunoglobulinas como a IgG a se aderirem à superfície da bactéria, auxiliando a sua destruição, e estimulam a fagocitose bacteriana. Ainda, aumentam a capacidade de destruição dos leucócitos

elevando sua capacidade de penetração na parede da célula bacteriana por meio de enzimas lisossômicas (Felix e Leão 2012).

A imunidade mediada por células ou defesas celulares promovem suas funções por meio de quimiotaxia. Os linfócitos e fagócitos apresentam vida curta e fagocitam um número pequeno de bactérias, já os monócitos têm vida mais longa e fagocitam, matam e digerem diversas bactérias, estando em número aumentado em estágios avançados e formas crônicas da infecção. Os linfócitos B se diferenciam em plasmócitos e os linfócitos T são responsáveis primariamente pelas atividades como rejeição de enxertos e vigilância humoral (Felix e Leão 2012).

O prognóstico para a SK é favorável, levando em consideração que a qualidade de vida e sobrevivência devem ser avaliadas individualmente. As complicações de ordens infecciosas, cardiovasculares, hepáticas ou doenças renais quando combinadas, podem levar o indivíduo a frequentes quadros de imunodeficiência, visto que a hipogamaglobulinemia é um achado comum em crianças com SK (Hoffman et al 2005), assim é enfatizada a importante atuação odontológica preventiva nestes indivíduos (Wilson 1998).

As disfunções imunológicas são largamente encontradas nos indivíduos com a SK (Wessels et al 2002). As mais comuns são manifestações auto-imunes variadas (Fujishiro et al 2003 e Ming et al 2005): hematológicas (trombopenia, anemia, neutropenia), diabetes, vitiligo e mais raramente tireoidite de Hashimoto. Os déficits de imunidade humoral com hipogamaglobulinemia são reportados, favorecendo as infecções (Zannolli et al 2007).

Burke e Jones (1995) relataram oito casos clínicos de indivíduos com SK, que apresentaram anomalias craniofaciais, digitais, esqueleto musculares, entre outras anomalias e complicações. Em 5 (n=8) indivíduos foi observada recorrente otite média e suscetibilidade a infecções em um dos indivíduos.

Souza, Ribeiro e Ribeiro (1996) descreveram o caso de um menino, de cinco anos de idade, com as características da Pêntade de Niikawa e relato de infecções, gripes frequentes, pneumonia (quatro a cinco vezes), otites e laringite estridulosa.

Ewart-Toland et al (1998) relataram dois casos de indivíduos que apresentavam as características faciais da SK e, devido às complicações hepáticas e/ou renais, houve necessidade de transplante destes órgãos, sendo que uma das

crianças também apresentou deficiência imunológica e desordem autoimune tipo tireoidite de Hashimoto e vitiligo.

Kawame et al (1999) analisaram os achados clínicos da SK em 18 indivíduos. As convulsões foram observados em menos da metade dos indivíduos, mas os problemas oftalmológicos e otológicos eram comuns, especialmente otite média recorrente. Foram observados também, o hipotireoidismo congênito, púrpura trombocitopênica idiopática e em um indivíduo, anemia hemolítica autoimune e hipogamaglobulinemia.

McGaughran et al (2000) descreveram nove indivíduos com SK, todos tendo a característica dismorfismo facial e muitas das anomalias bem definidas associadas, inclusive púrpura trombocitopênica idiopática, vitiligo, hipotireoidismo congênito, anemia hemolítica autoimune e hipogamaglobulinemia que foram doenças encontradas por Kawame et al (1999) em indivíduos com SK.

Geneviève et al (2004) descreveram o caso de 8 indivíduos de uma série de 20 que tiveram resultados atípicos na SK incluindo características raras e atípicas como diarreia crônica e/ou grave incluindo a doença celíaca em 4 indivíduos, defeitos diafragmáticos em 3, pseudartrose das clavículas em 2, vitiligo em 2 e persistente hipoglicemia em 2 indivíduos. Outros achados ocasionais foram trombocitopenia autoimune grave, atrofia vermis cerebelar.

Hoffman et al (2005) realizaram avaliação imunológica de 19 indivíduos com SK e encontraram diminuição dos níveis de IgA em 15 indivíduos (79%), dois dos quais tinham níveis indetectáveis. Oito indivíduos (42%) também apresentaram baixos níveis de IgG total e anormalidades na subclasse IgG específicos foram encontradas; em seis dos 13 pacientes avaliados, os níveis de IgM diminuídos foram menos frequentemente encontrados. Um indivíduo foi incapaz de gerar anticorpos anti-tétano apesar da imunização. Os autores sugeriram que hipogamaglobulinemia é um achado frequente na SK e observaram que o padrão de anormalidades de anticorpos se assemelha a deficiência imunológica.

Abdel-Salam et al (2008) relataram o caso de indivíduo de 26 meses de idade com SK e uma rara combinação de anomalias, entre estas hipogamaglobulinemia A. A avaliação das manifestações bucais e sua associação com estado imunológico e histórico de saúde foi estudada em 100 indivíduos com

hipogamaglobulinemia comparando-os a 93 indivíduos do grupo controle. Segundo os autores, a hipogamaglobulinemia é uma alteração da imunidade humoral caracterizada por baixos níveis séricos de anticorpos podendo ter causas primárias e secundárias. Assim, os pesquisadores, realizaram este estudo onde todos os participantes foram examinados para cárie dentária, doença periodontal, lesões da mucosa, infecções e problemas gerais de saúde bucal. Contagem de células sanguíneas, imunoglobulinas do soro e imunofenotipagem de linfócitos foram realizados no mesmo dia da avaliação da saúde bucal. Os autores revelaram que indivíduos com hipogamaglobulinemia apresentaram maior prevalência de hipoplasia do esmalte e queixas de boca seca e menor prevalência de cárie dentária e doença periodontal, concluindo assim que as condições sistêmicas associadas à hipogamaglobulinemia não foram associadas com maior susceptibilidade à cárie, gengivite, ou periodontite. No entanto, os indivíduos com hipogamaglobulinemia eram mais propensos aos episódios de úlceras aftosas recorrentes em comparação com indivíduos controle (Fernandes et al 2012).

Micale et al (2011) investigaram 62 indivíduos com SK analisando as mutações no gene *MLL2* e encontraram que 41,9% dos indivíduos avaliados apresentaram frequentes infecções.

Ratbi et al (2013) publicaram o caso de um indivíduo com SK, de pais consanguíneos (2º grau), apresentando anomalias craniofaciais, características fáceis da síndrome e várias outras alterações, inclusive suscetibilidade a infecções e infecções respiratórias recorrentes.

Giordano et al (2014) apresentaram dois casos de indivíduos com a SK, sendo que em um caso, o indivíduo apresentou cardiopatia congênita e anemia hemolítica imune (Hb 8,7 g/dl , teste de Coombs positivo direto e indireto), trombocitopenia (contagem de plaquetas 4000/mm) e defeito parcial de níveis séricos de IgA (26 mg/dl). Após tratamento, houve a resolução da trombocitopenia, porém continuou com positividade para o teste Coombs. No outro caso, o indivíduo apresentou leucopenia e trombocitopenia, a sua contagem de plaquetas foi 16000/mm³ e contagem de células brancas do sangue 1400/mm³; três anos após a primeira observação, o indivíduo ainda tinha leucopenia persistente e recidivante episódios de trombocitopenia. Segundo os autores, o uso de diferentes protocolos imunossupressores, de cada centro, deveria levar à comunidade médica a

padronização de terapêuticas para SK. A coleta de dados, referentes a um número considerável de indivíduos, em relação ao diagnóstico, clínica, terapêutica poderia contribuir na efetividade do tratamento de indivíduos com a SK. Além disso, devido a possível alteração no sistema imunológico destes indivíduos, foi sugerida a avaliação imunológica no momento do diagnóstico, a fim de reduzir a morbidade nestes indivíduos.

2.3.3 Nefropatias

Nefropatia diz respeito à doença renal em geral, sendo a insuficiência renal a mais grave e que produz maior impacto sobre o organismo, caracterizada pela perda da capacidade de depuração sanguínea pelo rim. Os rins apresentam as seguintes funções: excreção de resíduos metabólicos, manutenção do volume extracelular, regulação eletrolítica através do controle de Na, K, Cl, Ca, Mg, controle do mecanismo ácido-básico, função endócrina. A lesão renal, se progressiva, pode resultar no comprometimento da excreção de resíduos metabólicos, ocasionando uremia. A hipertensão arterial é a complicação mais comum e, por consequência, fator de piora da insuficiência renal. A anemia é uma complicação presente em 90% dos casos; desenvolve-se secundariamente a deficiência de eritropoietina (responsável pela indução de eritrócitos) e, quando severa e sintomática, há necessidade de transfusões, aumentando o risco da transmissão de doenças infecciosas. Estes indivíduos também podem sofrer dispneia, alterações gastrointestinais e maior ocorrência de sangramento quando da realização de diálise (Silva, Pacca e Pires 2012).

Indivíduos com nefropatias podem apresentar, entre os achados bucais, palidez na mucosa bucal, hálito de amônia, ulcerações aftosas, hipoplasia de esmalte, pigmentação marrom escuro dos dentes, estreitamento da câmara pulpar, erosões dentais, perda da lâmina dura, cronologia atrasada da erupção dentária, xerostomia e alterações nos padrões do trabeculado ósseo dos maxilares, lesões radiolúcidas não associadas a dentes e expansão de rebordos alveolares – quando presente a insuficiência renal crônica. A xerostomia faz com que os pacientes sejam mais suscetíveis a desenvolver processos infecciosos nas glândulas salivares

através da penetração de bactérias no ducto de excreção até o parênquima, além de aumento do índice de cárie, dificuldade na fonação e deglutição, ardência e sensação de queimação (Silva, Pacca e Pires 2012).

Nos casos de transplante renal, os indivíduos podem apresentar: hiperplasia gengival, infecção por *Candida*, particularmente em sua forma pseudomembranosa, e necessidade de antibioticoterapia adequada no caso de procedimentos cirúrgicos nos pacientes transplantados/imunossuprimidos. Estes indivíduos necessitam de consultas odontológicas frequentes para a realização de profilaxia dental (raspagens sub e supragengival) (Silva, Pacca e Pires 2012).

O tratamento odontológico em indivíduos com nefropatias requer alguns cuidados, além da prioridade na prevenção e diagnóstico das infecções bucais, principalmente a atuação de equipe multidisciplinar, onde a cooperação entre médico e cirurgião-dentista é desejável para proporcionar melhor cuidado com a saúde bucal e geral destes indivíduos (Silva, Pacca e Pires 2012).

Há alguns relatos de indivíduos com SK e presença de doenças renais, sendo que as mais relatadas foram hipoplasia ou displasia renal ou das vias urinárias (Iwama et al 1987, Kawame et al 1999 e Wessels et al 2002).

Burke e Jones (1995) publicaram os relatos de oito casos clínicos de indivíduos com SK, enfatizando os defeitos estruturais que estão presentes nestes indivíduos, além daqueles já largamente discutidos na literatura. Dos oito indivíduos avaliados, um deles apresentou rim com discrepância de medida, observada em ultrassonografia, além de outras alterações mais comumente encontradas na síndrome.

Ewart-Toland et al (1998) relataram anomalias hepáticas e renais em indivíduos com SK. Foram descritos dois indivíduos com insuficiência renal e/ou anomalias hepáticas com necessidade de transplante. Ambos os indivíduos apresentavam as características fácies de indivíduos com SK, deficiência de crescimento pós-natal e atraso de desenvolvimento. Ao nascer, um indivíduo apresentou hipoglicemia, perfuração ileal, hidroureter direita e hidronefrose. O indivíduo desenvolveu subsequentemente hiperbilirrubinemia, abscesso hepático e colangite. Na idade de 8 meses, o mesmo foi submetido a transplante de fígado devido colangite esclerosante neonatal. O segundo indivíduo apresentou quadro de

insuficiência renal com a idade de 6 anos. A ultrassonografia renal revelou rins marcadamente displásicos com necessidade de transplante. Além de achados característicos da síndrome de Kabuki, foi encontrada sinostose coronal e deficiência imunológica e desordem autoimune tipo tireoidite de Hashimoto e vitiligo.

Matsune et al (2001) elucidaram as características craniofaciais e dentárias na SK, descrevendo o caso de seis indivíduos, onde foram encontrados dois indivíduos com alterações renais e do trato urinário. Nesta mesma linha de pesquisa, Matsumoto e Niikawa (2003) realizaram revisão da literatura sobre a SK, levantando os dados da literatura de vários autores, sendo que encontraram em várias publicações (Niikawa et al 1988, Philip et al 1992, Schrandt-Stump et al 1994, Wilson 1998, McGaughan et al 2000 e Digilio et al 2001) 18 indivíduos (24%) com alterações ou malformações renais ou do trato urinário, do total de 75 indivíduos avaliados sobre este aspecto.

Hamdi Kamel et al (2006) relataram o caso de indivíduo com SK, que apresentou insuficiência renal e assim, foi realizado o transplante renal, sendo a intervenção bem sucedida. Os autores concluíram que o transplante renal é uma opção de tratamento viável e adequado para insuficiência renal em indivíduos com esta síndrome.

Rosti e Kayserili (2009) descreveram o caso de um indivíduo com SK, foi observada hérnia inguinal esquerda e hérnia inguinal direita junto com hérnia umbilical. Durante a infância houveram crises de ouvido médio e infecções do trato urinário e dois episódios de convulsão febril. Nas investigações para a etiologia das infecções urinárias recorrentes constatou-se a agenesia renal esquerda.

Foi descrito o caso de um indivíduo de seis meses de idade, apresentando grave diarreia, febre e vários sinais clínicos da SK, entre estes fácies típica, hipotonia muscular, alterações na cavidade bucal, anomalias dermatoglíficas, cardiopatia congênita e mal formação renal e das vias urinárias detectadas em ecografia abdominal (Santiago et al 2010).

Micale et al (2011) investigaram 62 indivíduos com SK e observaram que 38,7% da amostra apresentaram anomalias urogenitais.

Kokitsu-Nakata et al (2012) relataram o caso de mãe e filha com as características clínicas de indivíduos com a SK, sendo que a mãe apresentava

agenesia renal esquerda, confirmada pela ecografia renal. No mesmo ano, Zarate, Zhan e Jones (2012) relataram o caso clínico de um indivíduo com alterações faciais e então, diagnóstico de SK, apresentando as características comuns à síndrome, tais como cardiopatia congênita e outras esporádicas. Foram realizados vários exames, inclusive ultrassonografia renal, observando alteração dimensional do rim esquerdo.

Courcet et al (2013) enfatizaram a importância de avaliar a função renal em indivíduos com SK, após a analisarem em 94 indivíduos, a frequência e os tipos de malformações renais e consequente disfunção renal nestes indivíduos. Foram realizadas ecografias renais e medições de creatinina plasmática e a função renal foi avaliada com base na taxa de filtração glomerular destes indivíduos pertencentes a amostra. Os resultados mostraram que em 22% dos indivíduos estavam presentes malformações renais e em 15% anomalias do trato urinário. Um indivíduo apresentou doença renal grave, devida a agenesia renal unilateral e hipoplasia renal severa contralateral. Não foi descrita correlação entre a presença ou ausência de insuficiência renal ou malformações do trato urinário. Também, neste ano, Ratbi et al (2013) estudaram o caso de indivíduo com SK sob o ponto de vista genético, que apresentou anomalias craniofaciais, características fáceis da síndrome e anormalidades geniturinárias.

2.3.4 Comprometimento neurológico e repercussões

O retardo mental definido pelo Quociente de Inteligência (QI) abaixo de 70 é considerado como uma das manifestações cardinais da SK (Adam e Hudgins 2005). Vários autores relatam que a SK vem acompanhada de variável desabilidade intelectual (Niikawa et al 1988, Ilyina et al 1995, Lynch et al 1995, Matsune et al 2001 e Vaux et al 2005).

O tratamento dentário em crianças com atraso mental e/ou com diferentes tipos de síndromes é muito difícil (Cogulu et al 2008).

Souza, Ribeiro e Ribeiro (1996) descreveram o caso de um indivíduo com cinco anos de idade com SK, apresentando atraso mental e comportamento compatível com o de uma criança de um a dois anos de idade enquanto apresentava

três anos e ainda se manifestação de fala. Outro indivíduo de oito anos e meio, também apresentava atraso mental (Bever e Ende 1992).

Kawame et al (1999) analisaram os achados clínicos da SK em 18 indivíduos; todos demonstravam atraso no desenvolvimento e hipotonia.

Mhanni, Cross e Chudley (1999) avaliaram as características odontológicas de oito indivíduos com SK, sendo que a deficiência intelectual estava presente em grande parte da amostra, com grau de leve a moderado (coeficientes de inteligência variando de 50 a 85).

Wessels et al (2002) analisaram as características da SK em 300 indivíduos. Os achados típicos incluindo deficiência intelectual de grau leve a moderado estavam presentes na maioria da amostra.

Petzold et al (2003) avaliaram quatro indivíduos com SK, especialmente em relação às alterações da cavidade bucal, observando que todos os indivíduos desta amostra apresentavam deficiência intelectual.

Foi relatado na literatura, o caso de quatro indivíduos de uma mesma família com diagnóstico da SK, onde a deficiência intelectual estava presente em todos os indivíduos. O pai apresentava habilidade intelectual limítrofe, um dos filhos deficiência intelectual com QI de 57, a filha apresentava deficiência intelectual severa (QI=31) e o outro filho, moderada deficiência intelectual (QI=48) (Hou 2004).

Malformações do sistema nervoso central têm sido ocasionalmente descrito na SK. Atrofia do cerebelo e do tronco cerebral e regiões não especificadas do cérebro têm sido observadas. Ciprero et al (2005) relataram dois casos clínicos, onde os indivíduos com SK apresentavam deficiência intelectual.

É conhecido que a maioria dos indivíduos com SK apresentam deficiência intelectual, porém muito pouco se sabe sobre as habilidades intelectuais e comportamento adaptativo destes indivíduos; com este objetivo, Mervis et al (2005) realizaram avaliações psicológicas em 11 crianças e adolescentes com a síndrome. Os resultados indicaram que na maior parte dos avaliados, a deficiência intelectual era leve, o comportamento tanto intelectual como adaptativo era levemente deficiente e comportamentos problemáticos, em alguns casos, eram limitados a dificuldades leves como desatenção e/ou hiperatividade, impulsividade e problemas com obsessão/ansiedade leves. A maioria dos participantes evidenciou relativas

habilidades verbais e de raciocínio, favorecendo a interação social e pequeno déficit nas habilidades de construção visual e espacial, bem como na coordenação motora e habilidades pessoais. Um dos indivíduos apresentou inteligência média e comportamento adaptativo, com problemas de comportamento dentro do esperado para a sua idade cronológica. Somente uma criança apresentou deficiência intelectual severa.

Atar, Lee e O'Donnell (2006) descreveram o caso de um indivíduo com SK, enfatizando as anomalias dentárias entre outras características da síndrome e a presença de atrofia cerebral caracterizando anomalia neurológica.

Iida et al (2006) mencionaram que todos os seis indivíduos com SK descritos apresentavam deficiência intelectual. Os autores comparam seus dados com os da publicação de Niikawa et al (1988) que confirmaram a presença de deficiência intelectual em 92% dos indivíduos avaliados com SK.

“Que síndrome é esta?” foi o título do artigo publicado por Salpietro et al (2007) que relatava o caso de indivíduo com SK, apresentando as características da síndrome e desenvolvimento psicomotor atrasado.

Cogulu et al (2008) descreveram um indivíduo diagnosticado com a SK, apresentando também deficiência intelectual e anomalias esqueléticas, incluindo deformidade da coluna vertebral.

Rocha et al (2008) documentaram a história do caso de indivíduo de nove anos com diagnóstico de SK. As características clínicas foram descritas, com ênfase nas manifestações craniofaciais e dentárias, sendo que o indivíduo afetado apresentava déficit no desenvolvimento neuropsicomotor.

Teixeira et al (2009) avaliaram as características odontológicas de nove indivíduos com SK, observando que todos os indivíduos da amostra apresentavam deficiência intelectual com grau leve a moderado.

Micale et al (2011) investigaram 62 indivíduos com SK quanto as mutações no gene *MLL2* e encontraram que 52 dos indivíduos da amostra (83,9%) apresentavam deficiência intelectual e 37 indivíduos (59,7%) tinham hipotonia.

Recentemente, Kokitsu-Nakata et al (2012) relataram o caso de mãe e filha com SK, sendo que ambas apresentaram atraso no desenvolvimento neuropsicomotor.

Além da deficiência intelectual típica da SK, fatores psicológicos devem ser levados em consideração no tratamento dos indivíduos afetados pela síndrome. Kasdon e Fox (2012) relataram que os indivíduos com SK, além da deficiência intelectual já citada, apresentam problema sócio-emocional, assim como, a família dos afetados, que apresentam dificuldades no enfrentamento da doença.

Suarez Guerrero, Ordóñez Suarez e Contreras García (2012) relataram um caso de um indivíduo com SK e desabilidade intelectual.

Prado Sobral et al (2013) observaram no seu artigo que todos dos 16 indivíduos com SK avaliados apresentavam deficiência intelectual.

Ratbi et al (2013) publicaram o caso de indivíduo com SK que apresentou anomalias craniofaciais, fácies peculiar, alterações bucais, fissura de palato, alterações dermatoglíficas, anormalidades esqueléticas, anormalidades geniturinárias, suscetibilidade a infecções e infecções respiratórias recorrentes, hipotonia e atraso no desenvolvimento psicomotor e deficiência intelectual.

Topcu et al (2013) apresentaram o caso de um indivíduo com SK e com displasia perisilviana e atraso no desenvolvimento psicomotor e deficiência intelectual.

Zarate, Zhan e Jones (2013) descreveram o caso clínico de um indivíduo com SK apresentando as características da síndrome e que aos nove meses de idade foi observado atraso no desenvolvimento global e hipotonia generalizada significativa.

Andersen et al (2014) descreveram dois indivíduos com a SK, sendo que um deles apresentava atraso na aquisição de movimento e o outro, atraso na aquisição da linguagem e desenvolvimento motor; ambos demonstraram déficit intelectual. No mesmo ano, Giordano et al (2014) comentaram em sua publicação o atraso no desenvolvimento psicomotor de um indivíduo com SK.

Por fim, foi recomendado por Andersen et al (2014), em caso de alta suspeita clínica ou confirmação diagnóstica da SK, o acompanhamento em

diferentes fases da vida do indivíduo afetado, concluindo que o diagnóstico precoce permitiria acompanhamento multidisciplinar cuja finalidade seria diminuir a morbidade e complicações nestes indivíduos, além de objetivar a estimulação adequada o mais cedo possível.

3 OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

Investigar anomalias dentárias, presença de fissura de lábio e/ou fissura de palato e higiene bucal em indivíduos com diagnóstico clínico de síndrome de Kabuki, bem como listar as alterações sistêmicas presentes nestes indivíduos.

4 CASUÍSTICA E METODOLOGIA

4 CASUÍSTICA E METODOLOGIA

4.1 CASUÍSTICA

A amostra do presente trabalho foi composta por indivíduos com diagnóstico clínico de síndrome de Kabuki, de ambos os gêneros, sem restrição de faixa etária e regularmente matriculados no Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo (HRAC/USP).

O critério mínimo estabelecido para o estudo foi o diagnóstico de síndrome de Kabuki.

Este trabalho, de caráter retrospectivo e prospectivo, foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HRAC/USP, em 22 de fevereiro de 2011 (Anexo 1).

4.2 METODOLOGIA

GRUPO 1: prontuários de indivíduos com SK matriculados no HRAC/USP analisados quanto a presença de fissura de lábio e/ou palato e listadas as alterações sistêmicas presentes (cardiopatias, doenças infecciosas e imunológicas, nefropatias, comprometimento neurológicos e repercussões, aspectos genéticos). Essa análise inicial trata-se de um estudo retrospectivo.

GRUPO 2: indivíduos com SK matriculados no HRAC/USP até dezembro de 2013, os quais compareceram aos retornos programados ao Hospital entre agosto de 2011 a dezembro de 2013. Portanto, em ocasião dos retornos ambulatoriais programados do indivíduo, respeitando-se a rotina do Hospital, assim como a disponibilidade do indivíduo e aceite do paciente ou responsável, após a leitura e concordância com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 2) foram realizados os exames clínicos para a investigação das alterações bucais (anomalias dentárias, presença de fissura de lábio e/ou palato e avaliação da higiene bucal – índice de placa), em cadeira odontológica, sob luz artificial, pela mesma examinadora do Grupo 1, nas clínicas da Seção de Reabilitação Clínica Integrada do

HRAC/USP, utilizando espelho bucal nº 5 e espátula de madeira. Este exame foi realizado de forma indolor, apenas exame para observação das alterações existentes e teve duração aproximada de 20 minutos.

As anomalias dentárias também foram pesquisadas por meio de radiografias panorâmicas e respectivo laudo radiológico, pertencentes ao arquivo do Setor de Radiologia do HRAC/USP. Esta análise radiográfica foi realizada pela mesma examinadora, utilizando lupa com lente de vidro, aumento de 3x e 75mm de diâmetro e molduras confeccionadas em EVA preto para radiografias panorâmicas para recobrir parte da luminosidade do negatoscópio, com a finalidade de permitir melhor visualização das estruturas analisadas, objetivando identificar as anomalias dentárias visíveis, radiograficamente.

A avaliação do índice de placa (IP) preconizado por Ainamo e Bay (1975) determina a presença da placa bacteriana dentária nos sítios vestibular (disto-vestibular, vestibular e mésio-vestibular) e lingual (disto-lingual e mésio-lingual); sendo realizada com auxílio do espelho bucal e jato de ar. Os critérios para a avaliação destes índices são:

0 = ausência de placa,

1 = presença de placa aderida à superfície dentária, sendo reconhecida visualmente.

Os prontuários destes indivíduos foram analisados quanto às doenças sistêmicas existentes.

5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

Segundo informações obtidas no Centro de Processamento de Dados do HRAC/USP, por meio de cadastro realizado pelos profissionais do Serviço de Genética Clínica desse Hospital, até o mês de dezembro de 2013 existiam 55 indivíduos com diagnóstico clínico de síndrome de Kabuki, nessa Instituição.

Os indivíduos participantes deste estudo foram divididos em dois grupos, com o intuito de se obter o maior número de dados. Dos 55 indivíduos matriculados até dezembro de 2013, 2 prontuários não foram localizados, 7 indivíduos não apresentavam diagnóstico definido de SK, 15 indivíduos foram avaliados, clinicamente, durante retornos ambulatoriais de rotina e 31 foram impossibilitados de serem examinados, devido a diversos fatores (não comparecimento ao Hospital durante o período de coleta de dados, alta hospitalar, tratamento em subsedes, abandono de tratamento, falta sem retornos ambulatoriais, edêntulos, inadequação comportamental e óbito).

GRUPO 1

Foram analisados prontuários de 46 indivíduos com diagnóstico clínico de síndrome de Kabuki, realizado pelos profissionais do Serviço de Genética Clínica do HRAC/USP. Desses, 24 indivíduos eram do gênero masculino e 22 do feminino. A idade dos indivíduos em maio de 2014, ficou compreendida entre dois anos e quatro meses a 40 anos e três meses, com média de 21 anos e três meses.

A fissura de lábio e/ou palato foi encontrada em 43 indivíduos, sendo que somente 2 indivíduos do gênero masculino não as apresentaram e 1, também do gênero masculino, apresentou úvula sulcada. Portanto, 21 indivíduos do gênero masculino apresentaram fissuras de lábio e/ou palato, sendo 18 com fissura de palato, 2 com fissura de lábio e palato e 1 com fissura de lábio. Dos indivíduos do gênero feminino, 18 apresentaram fissura de palato e 4 tiveram fissura de lábio e palato.

Os resultados quanto à pesquisa das alterações sistêmicas foram os seguintes:

▪ CARDIOPATIAS

Dos 46 prontuários avaliados, 17 (36,95%) indicaram indivíduos com cardiopatias, sendo nove (52,94%) indivíduos do gênero masculino e oito (47,06%) do gênero feminino. As cardiopatias congênitas (não especificadas no prontuário) foram vistas em 4 indivíduos, sendo divididas, igualmente, por gênero e, entre estes, 1 indivíduo do gênero masculino teve parada cardíaca. As cardiopatias diagnosticadas como comunicação interatrial (CIA) foram encontradas em 4 indivíduos, 2 do gênero feminino e 2 do masculino. As comunicações interventriculares (CIV) foram vistas em 2 indivíduos, um do gênero feminino e outro do gênero masculino, que também apresentou persistência do canal arterial (PCA). Dois indivíduos do gênero feminino apresentaram sopro, 2 indivíduos apresentaram forame oval, um do gênero masculino e outro do feminino. A coarctação da aorta foi observada em 2 indivíduos do gênero masculino, sendo que um deles também apresentou endocardite. O coração triatrial (“Cor triatriatum”) foi observado em 1 indivíduo do gênero feminino (Tabela 3).

▪ DOENÇAS INFECCIOSAS E IMUNOLÓGICAS

Foram encontrados 36 (80,43%) indivíduos com doenças infecciosas e/ou imunológicas, 19 do gênero masculino e 17 do feminino. Alguns indivíduos apresentaram mais do que um tipo de infecção, sendo que as doenças encontradas foram: pneumonia em 16 indivíduos, otite em nove, bronquite em três e infecção urinária em três indivíduos. As seguintes manifestações ocorreram de forma unitária: alergia, hemotransfusão, hepatite A, plaquetopenia, rotavírus, infecção intestinal, infecção pulmonar, meningite, hipoglicemia, anemia, infecção hospitalar (Tabela 3).

▪ NEFROPATIAS

Foram observados oito indivíduos com nefropatias, 5 indivíduos do gênero masculino e 3 do feminino. Três indivíduos apresentaram hidronefrose, sendo que um deles também apresentou o rim direito malformado. Dois indivíduos tinham alterações renais não especificadas. Dois indivíduos apresentaram anomalias renais, um do lado direito e outro com rim em forma de ferradura. A agenesia renal foi encontrada em um indivíduo (Tabela 3).

Os resultados estão representados na tabela abaixo:

Tabela 3 - Distribuição do Grupo 1 quanto ao tipo de fissura, cardiopatias, doenças infecciosas e imunológicas, nefropatias, comprometimento neurológico e repercussões e estudo citogenético.

Resultados do Grupo 1	f	(%)
Fissura de lábio e/ou palato	43	93,47
Fissura de palato	36	83,72
Fissura de lábio	1	2,32
Fissura de lábio e palato	6	13,95
Úvula sulcada	1	2,17
Cardiopatias	17	36,95
Congênitas (não especificadas)	3	17,64
Congênitas (não especificadas) + parada cardíaca	1	5,88
CIA	4	23,52
CIV	1	5,88
CIV + PCA	1	5,88
Sopro	2	11,76
Forame oval	2	11,76
Coarctação da aorta	1	5,88
Endocardite + coarctação da aorta	1	5,88
Coração triatrial	1	5,88
Doenças infecciosas e imunológicas	36	76,59
Nefropatias	8	17,39
Hidronefrose	2	25
Hidronefrose + anomalia renal	1	12,5
Alterações renais (não especificadas)	2	25
Anomalias renais	2	25
Agenesia renal unilateral	1	12,5
Comprometimento neurológico e repercussões		
Atraso desenvolvimento neuropsicomotor	40	86,95
Estudo citogenético		
Cariótipo alterado	1	2,77

f= frequência; %= porcentagem

GRUPO 2

Foram realizadas avaliações clínicas de 15 indivíduos com SK. Os resultados deste grupo estão apresentados individualmente.

Caso 1

Indivíduo do gênero feminino, com idade de 16 anos na avaliação, apresentou alterações na cavidade bucal, tais como anomalias dentárias

representadas pela agenesia dos dentes 12 e 22 (Figura 1), macrodontia dos dentes 11 e 21 (Figura 1) e nos dentes 16, 17, 26 e 27 foram observados nódulos pulpares (Figura 2), presença de fissura de palato e higiene bucal comprometida com a presença de placa bacteriana em muitas superfícies dentárias. As alterações sistêmicas presentes foram: cardiopatia congênita, necessitando, segundo recomendação do cardiologista, profilaxia antibiótica preventiva de endocardite bacteriana frente a procedimentos odontológicos invasivos, também apresentou quadro de pneumonia e atraso no desenvolvimento neuropsicomotor. Cariótipo não realizado.

Figura 1 - Radiografia panorâmica do caso 1.

Figura 2 - Radiografias periapicais evidenciando nódulos pulpares nos dentes 16 e 17, 26 e 27.

Caso 2

Indivíduo do gênero feminino, com idade de 13 anos na avaliação, apresentou alterações na cavidade bucal, tais como anomalias dentárias representadas pela agenesia dos dentes 12 e 22, dentes 13, 14, 24 e 25 mal posicionados, dentes 17 e 27 com dilaceração radicular e transposição do dente 14, presença de fissura de palato e higiene bucal comprometida com a presença de placa bacteriana em todas superfícies dentárias. As alterações sistêmicas presentes foram: quadro de pneumonia, otites de repetição, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor. Cariótipo: 46XX, 9ph+qh.

Caso 3

Indivíduo do gênero masculino, com idade de 11 anos na avaliação, apresentou alterações na cavidade bucal, tais como a anomalia dentária representada pela agenesia do dente 12, presença de fissura de palato e higiene bucal comprometida com a presença de placa bacteriana em muitas superfícies dentárias. As alterações sistêmicas presentes foram: cardiopatia congênita, necessitando assim de profilaxia antibiótica preventiva de endocardite bacteriana frente a procedimentos odontológicos invasivos, de acordo com indicação do cardiologista, também apresentou quadro de otite, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor. Cariótipo: 46,XY.

Caso 4

Indivíduo do gênero masculino, com idade de 12 anos na avaliação, apresentou alterações na cavidade bucal, tais como as anomalias dentárias representadas pela agenesia do dente 41 e dentes 12 e 22 conóides, presença de fissura de palato e higiene bucal comprometida com a presença de placa bacteriana em poucas superfícies dentárias. As alterações sistêmicas presentes foram: quadro de pneumonia, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor. Cariótipo: 46,XY.

Caso 5

Indivíduo do gênero feminino, com idade de 9 anos na avaliação, apresentou alterações na cavidade bucal, tais como as anomalias dentárias representadas pela oligodontia dos dentes 11, 12, 13, 21, 22, 23, 37 e 47, lateroversão dos dentes 33 e 43, presença de fissura de lábio e palato e higiene bucal comprometida com a

presença de placa bacteriana em poucas superfícies dentárias. As alterações sistêmicas presentes foram: infecção por rotavírus, problemas renais, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor. Cariótipo: 46,XX.

Caso 6

Indivíduo do gênero feminino, com idade de 8 anos na avaliação, apresentou alterações na cavidade bucal, tais como a anomalia dentária representada pela agenesia do dente 22, presença de fissura de palato e higiene bucal comprometida com a presença de placa bacteriana em muitas superfícies dentárias. As alterações sistêmicas presentes foram: quadro de pneumonia, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor. Cariótipo: 46,XX.

Caso 7

Indivíduo do gênero masculino, com idade de 6 anos na avaliação, apresentou alterações na cavidade bucal, tais como presença de fissura de palato e higiene bucal comprometida com a presença de placa bacteriana em algumas superfícies dentárias. As alterações sistêmicas presentes foram: quadro de bronquite, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor. Cariótipo não realizado.

Caso 8

Indivíduo do gênero masculino, com idade de 6 anos na avaliação, apresentou alterações na cavidade bucal, tais como a anomalia dentária representada pela agenesia dos dentes 75 e 85, presença de fissura de palato e higiene bucal comprometida com a presença de placa bacteriana em muitas superfícies dentárias. As alterações sistêmicas presentes foram: quadros de pneumonia e otites de repetição, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor. Cariótipo: 46,XY.

Caso 9

Indivíduo do gênero masculino, com idade de quatro anos na avaliação, apresentou alterações na cavidade bucal, tais como presença de fissura de palato e higiene bucal comprometida com a presença de placa bacteriana em quase todas superfícies dentárias. As alterações sistêmicas presentes foram: cardiopatia congênita, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor. Cariótipo: 46,XY.

Caso 10

Indivíduo do gênero feminino, com idade de 12 anos na avaliação, apresentou alterações na cavidade bucal, tais como as anomalias dentárias representadas pela giroversão do dente 22 e dente 12 conóide, presença de fissura de palato e higiene bucal comprometida com a presença de placa bacteriana em muitas superfícies dentárias. As alterações sistêmicas presentes foram: cardiopatia congênita, mais especificamente, comunicação interventricular necessitando assim de profilaxia antibiótica preventiva de endocardite bacteriana frente a procedimentos odontológicos invasivos, também apresentou quadro de otites de repetição, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor. Cariótipo: 46,XX.

Caso 11

Indivíduo do gênero feminino, com idade de 21 anos na avaliação, apresentou alterações na cavidade bucal, tais como as anomalias dentárias representadas pela hipoplasia de esmalte nos dentes 11, 12, 13, 21, 22, 23, dentes 11, 12, 13, 21 mal posicionados, presença de fissura de palato e higiene bucal comprometida com a presença de placa bacteriana em todas superfícies dentárias. As alterações sistêmicas presentes foram: quadros pneumonia e otites, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor. Cariótipo: 46,XX.

Caso 12

Indivíduo do gênero feminino, com idade de 15 anos na avaliação, apresentou alterações na cavidade bucal, tais como presença de fissura de palato, higiene bucal comprometida com a presença de placa bacteriana em muitas superfícies dentárias. As alterações sistêmicas presentes foram: quadro de pneumonia, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor. Cariótipo: 46,XX.

Caso 13

Indivíduo do gênero masculino, com idade de 21 anos na avaliação, apresentou alterações na cavidade bucal, tais como a anomalia dentária representada pela alteração de forma – dente 23 conóide, presença de fissura de palato e higiene bucal comprometida com a presença de placa bacteriana em todas superfícies dentárias. As alterações sistêmicas presentes foram: cardiopatia congênita, mais especificamente, endocardite e coartação da aorta, necessitando

assim de profilaxia antibiótica preventiva de endocardite bacteriana frente a procedimentos odontológicos invasivos, também apresentou quadro pneumonia e plaquetopenia, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor. Cariótipo: 46,XY,inv 9qh.

Caso 14

Indivíduo do gênero masculino, com idade de seis anos na avaliação, apresentou alterações na cavidade bucal, tais como presença de fissura de lábio e higiene bucal comprometida com a presença de placa bacteriana em muitas superfícies dentárias. Não apresentou alterações sistêmicas.

Caso 15

Indivíduo do gênero feminino, com idade de 15 anos na avaliação, apresentou alterações na cavidade bucal, tais como as anomalias dentárias representadas pela agenesia dos dentes 12, 15, 22, 25, presença de fissura de palato e higiene bucal comprometida com a presença de placa bacteriana em muitas superfícies dentárias. Apresentou atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e sem outras alterações sistêmicas. Cariótipo: 46,XX.

Os resultados do Grupo 2 estão abaixo relacionados nas Tabelas 4, 5, 6, 7 e 8.

Tabela 4 - Distribuição dos indivíduos do Grupo 2 quanto ao gênero, alterações bucais e alterações sistêmicas.

Gênero	f	(%)
Feminino	8	53,33
Masculino	7	46,66
Alterações na cavidade bucal		
Anomalias dentárias	11	73,33
Fissura de lábio e/ou palato	15	100
Higiene bucal comprometida	15	100
Alterações Sistêmicas		
Cardiopatias	5	33,33
Doenças infecciosas e imunológicas	12	80
Nefropatias	1	6,66
Atraso desenvolvimento neuropsicomotor	14	93,33
Cariótipo alterado	1	6,66

f= frequência; %= porcentagem; n=15

Tabela 5 - Anomalias dentárias encontradas no Grupo 2.

Anomalia dentária	Número de indivíduos	Dentes envolvidos
Agenesia	7	12, 15, 22, 25, 41, 75, 85
Oligodontia	1	11, 12, 13, 21, 22, 23, 37, 47
Macrodonia	1	11, 21
Nódulos pulpares	1	16, 17, 26, 27
Dentes mal posicionados	4	11, 12, 13, 14, 21, 22, 24, 25, 33, 43
Dilaceração radicular	1	17, 27
Transposição	1	14
Dentes conóides	3	12, 22, 23
Hipoplasia de esmalte	1	11, 12, 13, 21, 22, 23

Tabela 6 - Fissuras de lábio e/ou palato presentes no Grupo 2.

Tipo da fissura	Número de indivíduos	%
Fissura de palato	13	86,66
Fissura de lábio e palato	1	6,66
Fissura de lábio	1	6,66
	n=15	100%

%= porcentagem

Tabela 7 - Cardiopatias encontradas no Grupo 2.

Tipo da cardiopatia	Número de indivíduos	%
Congênita	3	60
CIV	1	20
Endocardite + congênita	1	20

%= porcentagem

Tabela 8 - Doenças infecciosas e imunológicas observadas no Grupo 2.

Doença	Número de indivíduos
Pneumonia	8
Otite	5
Rotavírus	1
Bronquite	1
Plaquetopenia	1

6 DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

O diagnóstico clínico da SK é baseado nas características faciais desta síndrome (Niikawa et al 1988); porém, o fenótipo da SK parece acentuar-se com o tempo, tornando o diagnóstico difícil na infância (Burke e Jones 1995, Galan-Gomes et al 1995, Mhanni, Cross e Chudley 1999 e White et al 2004). O diagnóstico da SK ainda é relativamente novo, visto que os indivíduos diagnosticados na década de 1980, estariam hoje na faixa de 40 anos (Kasdon e Fox 2012).

As alterações na cavidade bucal nos indivíduos com SK, foram descritas na literatura, mas não de forma relevante e somente uma parcela pequena, aborda estudos específicos na área odontológica (Santos et al 2006 e Teixeira et al 2009). É de fundamental importância a participação do cirurgião-dentista na determinação de fatores etiológicos dos distúrbios do desenvolvimento (Alvares e Tavano 2009), desta maneira, as manifestações na cavidade bucal destes indivíduos devem ser estudadas e, portanto, foram incluídas neste trabalho.

Em relação às alterações bucais encontradas, podemos afirmar que as anomalias dentárias estavam presentes em 73,33% dos indivíduos avaliados clinicamente, de forma concordante com a literatura, onde os autores Schrandt-Stumpel et al (2005) encontraram 83% dos indivíduos com SK com anomalias dentárias. Com menor porcentagem (53,2%), Micale et al (2011) também relataram a presença de anomalias dentárias em indivíduos com SK. Vários autores (Souza, Ribeiro e Ribeiro 1996, Lerone et al 1997, Mhanni, Cross e Chudley 1999, Matsune et al 2001, Shotelersuk et al 2002, Petzold et al 2003, Adam e Hudgins 2005, Atar, Lee e O'Donnell 2006, Lung e Rennie 2006, Santos et al 2006, Cogulu et al 2008, Teixeira et al 2009, Banka et al 2012, Kokitsu-Nakata et al 2012, Prado et al 2013 e Giordano et al 2014) também relataram a presença de anomalias dentárias em seus estudos.

Foram observadas, neste trabalho, agenesias nos dentes 12, 15, 22, 25, 41, 75 e 85, sendo que os dentes 12 e 22 foram os observados em maior frequência; anomalias semelhantes foram encontradas nos estudos de Mhanni, Cross e Chudley (1999), Lung e Rennie (2006) e Teixeira et al (2009).

A oligodontia foi encontrada em um indivíduo da presente casuística, sendo os dentes 11, 12, 13, 21, 22, 23, 37 e 47 ausentes, aspecto também relatado por Cogulu et al (2008), Teixeira et al (2009) e Banka et al (2012).

Nódulos pulpares foram encontrados nos dentes 16, 17, 26 e 27 de um indivíduo do presente estudo, anomalia esta também relatada por Petzold et al (2003), em dois indivíduos. Dentes mal posicionados também foram observados, especialmente os dentes 11, 12, 13, 14, 21, 22, 24, 25, 33 e 43, sendo que Petzold et al (2003) observou em dois indivíduos da sua amostra, mal posicionamento do dente 22.

A dilaceração radicular foi notada em um indivíduo, nos dentes 17 e 27, também relatada por Prado et al (2013). Observou-se três indivíduos com dentes conóides, sendo os dentes 11, 22 e 23 afetados, dados concordantes relatados na literatura por alguns autores (Lerone et al 1997 e Matsune et al 2001).

A macrodontia, transposição e hipoplasia de esmalte encontradas neste estudo, não foram notadas nesta revisão de literatura. Segundo, Santos et al (2006) a literatura sobre a SK discutia as manifestações clínicas da síndrome, do ponto de vista médico e poucos relatos, abordavam os aspectos bucais, ficando assim, subestimadas.

Com relação à fissura de lábio e/ou palato notou-se presença marcante desse sinal clínico em todos os indivíduos da amostra, corroborando com a literatura a qual descreve vários casos de indivíduos com a SK e fissura de palato (Bever e Ende 1992, Schrandt-Stump et al 1993, Burke e Jones 1995, Lynch et al 1995, Kawame et al 1999, Van Lierde, Borsel e Cauwenberge 2000, Matsune et al 2001, Engelen et al 2005, Alvarenga 2006, Iida et al 2006, Kimberley, Morris e Hobart 2006, Abdel-Salam et al 2008, Cogulu et al 2008, Teixeira et al 2009, Adam et al 2011, Micale et al 2011 e Giordano et al 2014). Provavelmente, estas porcentagens altas da presença da fissura se dá pelo fato do HRAC/USP ser um hospital de referência para tratamento de indivíduos com fissura de lábio e/ou palato e assim, a incidência da fissura é elevada. No entanto, na literatura foi relatado por Kawame et al (1999) que a fissura de palato foi um achado comum nas 18 crianças avaliadas, bem como nos trabalhos descritos por Petzold et al (2003) que descreveram a presença de fissura em 3/4 indivíduos, por Engelen et al (2005) e por Iida et al (2006) que encontraram a fissura em todos os indivíduos avaliados com a SK em

seu estudo. Outros autores publicaram casos clínicos de indivíduos com SK e fissura de lábio e/ou palato (Bever e Ende 1992, Schrande-Stump et al 1993, Burke e Jones 1995, Lynch et al 1995, Van Lierde, Borsel e Cauwenberge 2000, Matsune et al 2001, Wessels et al 2002, Adam e Hudgins 2005, Schrande-Stumpel et al 2005, Alvarenga 2006, Kimberley, Morris e Hobart 2006, Abdel-Salam et al 2008, Cogulu et al 2008, Teixeira et al 2009, Adam et al 2011, Micale et al 2011, Kokitsu-Nakata et al 2012, Riess et al 2012 e Giordano et al 2014). Trabalhos têm mostrado que 41% a 86% dos indivíduos com SK apresentam fissura de lábio e/ou palato (Burke e Jones 1995, Kuroki et al 1981, Niikawa et al 1981, Mhanni, Cross e Chudley 1999, Schrande-Stumpel et al 2005 e Teixeira et al 2009).

A escassa higiene bucal nos indivíduos com SK foi descrita na literatura por alguns autores (Souza, Ribeiro e Ribeiro 1996, Matsune et al 2001, Petzold et al 2003, Lung e Rennie 2006, Cogulu et al 2008 e Spano et al 2008). No Grupo 2 desta pesquisa, foi avaliado a presença de placa bacteriana presente nas superfícies dentárias nos indivíduos com SK, através do índice de placa (IP) preconizado por Ainamo e Bay (1975) como referência da condição de higiene bucal nestes indivíduos e foi notada, a presença de placa bacteriana e comprometimento da higiene bucal em todos os indivíduos da amostra, corroborando com os dados observados nos artigos publicados por Souza, Ribeiro e Ribeiro (1996), Matsune et al (2001), Petzold et al (2003), Lung e Rennie (2006), Atar, Lee e O'Donnell (2006), Santos et al (2006), Cogulu et al (2008) e Spano et al (2008). Atar, Lee e O'Donnell (2006) enfatizaram a necessidade de informar os responsáveis e o próprio paciente quanto a importância de manter eficiente higiene bucal. Cogulu et al (2008) ressaltaram que devido o comprometimento da higiene bucal dos indivíduos com SK, estes necessitavam tratamento odontológico adequado, principalmente preventivo, visto que os mesmos apresentam anomalias cardíacas congênitas com maior risco a endocardite bacteriana. Um dos indivíduos deste estudo, além de apresentar comprometimento da higiene bucal com presença de placa bacteriana em todas as superfícies dentárias, apresentava história de endocardite bacteriana e cardiopatia congênita (coartação da aorta). O efeito da saúde bucal sobre a saúde em geral, foi investigada parecendo haver direta relação entre higiene bucal deficiente e diferentes doenças sistêmicas. Doenças sistêmicas de bactérias bucais são causados por bacteremias transitórias, que podem ocorrer espontaneamente a partir

de focos de infecção dentária, da mastigação, escovação e uso de fio dental ou outras manipulações diárias, ou a partir de tratamentos dentários. Os profissionais da área da saúde devem estar cientes desta associação entre a placa bacteriana e doenças sistêmicas e adotar medidas destinadas a promover a saúde bucal correta.

Os indivíduos com SK apresentam anomalias sistêmicas descritas na literatura, tais como, anomalias cardiovasculares, geniturinárias, gastrointestinais, dermatológicas e neurológicas (Niikawa et al 1988). A indissociabilidade dos aspectos da saúde bucal e da saúde geral do indivíduo, atualmente, está bem definida (Slots 2003, Antunes e Castro e Coracin 2012). As crianças com doenças sistêmicas necessitam de maior atenção odontológica (Assunção et al 2008). Desta maneira, neste trabalho, foram listadas as doenças sistêmicas de maior frequência na SK, tanto nos indivíduos do Grupo 1 como no Grupo 2.

As cardiopatias foram encontradas no Grupo 1 em 36,95% da amostra e no Grupo 2 em 33,33% dos indivíduos, dados concordantes com a literatura (Galan-Gomez et al 1995, Kawame et al 1999, Mhanni, Cross e Chudley 1999, Silva 2009 e Teixeira et al 2009).

As cardiopatias diagnosticadas como comunicação interatrial (CIA) foram encontradas em quatro indivíduos do Grupo 1 (23,52%) e em 20% da amostra do Grupo 2, sendo que este dado é concordante com a porcentagem da mesma doença encontrada por outros autores (Digilio et al 2001, Schrande-Stump et al 2005, Kimberley, Morris e Hobart 2006, Silva 2009 e Riess et al 2012).

As comunicações interventriculares (CIV) foram observadas em dois indivíduos do Grupo 1, sendo que um deles apresentou também a persistência do canal arterial (PCA) e no Grupo 2, um indivíduo apresentou CIV; doença cardíaca também encontrada em outros trabalhos (Hughes e Davies 1994, Schrande-Stump et al 2005, Suarez Guerrero, Ordóñez Suarez e Contreras García 2012 e Topcu et al 2013).

No Grupo 1 foram observados dois indivíduos com sopro, anomalia cardíaca observada também por Topcu et al (2013).

O forame oval foi notado em dois indivíduos do Grupo 1, mas não encontrado no Grupo 2 desta pesquisa e na literatura compilada.

A coarctação da aorta foi observada em dois indivíduos do Grupo 1, sendo que em um deles estava associada a endocardite e no Grupo 2 foi encontrado um indivíduo com coarctação da aorta associada a endocardite; enquanto na literatura, a coarctação da aorta foi um dos defeitos cardíacos mais observados (Hughes e Davies 1994, Lynch et al 1995, Kawame et al 1999, Digilio et al 2001, Petzold et al 2003, Schrander-Stump et al 2005, Shah et al 2005, Iida et al 2006, Silva 2009, Santiago et al 2010, Suarez Guerrero, Ordóñez Suarez e Contreras García 2012, Cappuccio et al 2014 e Giordano et al 2014).

Foi encontrado um caso de coração triatrial (Cor Triatriatum), sem outros relatos notado na revisão de literatura desta pesquisa.

Foi relatado pelo autores Prasad e Chudley (2002) que em várias síndromes, inclusive na SK, as anomalias cardíacas são frequentemente encontradas, em torno de 30%, porcentagem similar a encontrada neste estudo. As anormalidades cardíacas congênitas em indivíduos com SK, contribuem para o alto risco da endocardite infecciosa nestes indivíduos, podendo ser necessária a profilaxia antibiótica prévia a determinados procedimentos odontológicos (Rocha et al 2008), como foi relatado nos casos de quatro indivíduos do Grupo 2 e portanto, necessário incluir no protocolo de atendimento odontológico destes indivíduos, a avaliação cardiológica prévia.

As complicações de ordem infecciosa (Hoffman et al 2005) e as disfunções imunológicas (Wessels et al 2002) são largamente encontradas nos indivíduos com a SK, desta forma, neste estudo os indivíduos com SK foram avaliados quanto as doenças infecciosas e imunológicas, sendo presente em 80% dos indivíduos, corroborando com a literatura (Burke e Jones 1995, Ribeiro e Ribeiro 1996, Kawame et al 1999 e Ratbi et al 2013). A doença periodontal pode ser uma importante causa de morbidade e mortalidade de várias doenças sistêmicas, especialmente em indivíduos que apresentem defesa do hospedeiro comprometido (Slots 2003) e portanto, o tratamento odontológico preventivo nestes indivíduos, deve ser enfatizado.

Nefropatia diz respeito à doença renal em geral que, se progressiva, pode resultar no comprometimento da excreção de resíduos metabólicos, causando uremia e ainda levando a complicações como a hipertensão arterial, anemia, dispneia, alterações gastrointestinais (Silva, Pacca e Pires 2012). Foram

encontrados alguns relatos na literatura da ocorrência de nefropatias em indivíduos com a SK (Niikawa et al 1988, Philip et al 1992, Schrandt-Stump et al 1994, Burke e Jones 1995, Ewart-Toland et al 1998, Wilson 1998, Digilio et al 2001, Matsune et al 2001, McGaughan et al 2000, Hamdi Kamel et al 2006, Rosti e Kayserili 2009, Santiago et al 2010, Micale et al 2011, Kokitsu-Nakata et al 2012, Zarate, Zhan e Jones 2012, Coucert et al 2013, Ratbi et al 2013) e então, neste trabalho pesquisamos a ocorrência das nefropatias nos indivíduos com SK, visto que além das complicações descritas, o tratamento odontológico em indivíduos com nefropatias requer alguns cuidados, priorizando a prevenção e diagnóstico das infecções bucais e no atendimento multidisciplinar (Silva, Pacca e Pires 2012). Foram encontrados oito (17,39%) indivíduos com nefropatias no Grupo 1 desta pesquisa, porcentagem próxima a encontrada no artigo de Matsune et al (2001) que apontou a ocorrência em 24% dos indivíduos avaliados com SK; no Grupo 2 desta pesquisa, encontramos um indivíduo com nefropatia. As nefropatias encontradas no Grupo 1, foram hidronefrose e anomalias renais. A hidronefrose foi observada de forma isolada em dois indivíduos e associada a anomalia renal em um indivíduo, dado também relacionado por Ewart-Toland et al (1998) que relatou dois indivíduos com insuficiência renal e hidronefrose. As alterações renais não especificadas foram notadas em dois indivíduos, também no Grupo 1, bem como anomalias renais, já relacionadas na literatura. Um indivíduo apresentou o rim em forma de ferradura, dado não notado na revisão de literatura deste trabalho. A agenesia renal unilateral foi encontrada em um indivíduo do Grupo 1 e relatada na literatura por Kokitsu-Nakata et al (2012). Vale ressaltar que, indivíduos com nefropatias que necessitem de transplante renal, como descrito na literatura por Ewart-Toland et al (1998) e Hamdi Kamel et al (2006), podem apresentar hiperplasia gengival, infecção por *Candida* e necessidade de antibioticoterapia adequada no caso de procedimentos cirúrgicos nos pacientes transplantados/imunossuprimidos, além de necessitarem de consultas odontológicas frequentes para a realização de profilaxia dental (raspagens sub e supragengival) (Silva, Pacca e Pires 2012).

A SK vem acompanhada de deficiência intelectual segundo vários autores (Niikawa et al 1988, Ilyina et al 1995, Lynch et al 1995, Matsune et al 2001 e Vaux et al 2005). E então, nesta pesquisa o comprometimento neurológico e repercussões foram elencados. No Grupo 1, este aspecto foi observado 86,95% dos indivíduos e

no Grupo 2, em 93,33% da amostra, confirmando que este aspecto faz parte das características da síndrome, sendo o mesmo observado na literatura (Niikawa et al 1988, Wessels et al 2002, Iida et al 2006, Teixeira et al 2009 e Prado Sobral et al 2013).

A alta frequência das anomalias dentárias presentes nos indivíduos com a SK, sugere uma característica da síndrome, podendo auxiliar no diagnóstico clínico, visto que o fenótipo é difícil na infância, e ainda contribuir com o entendimento da patogênese da doença.

O comprometimento da higiene bucal presente nos indivíduos da SK e alterações sistêmicas importantes como as cardiopatias congênitas, resultam na necessidade de diagnóstico precoce e acompanhamento odontológico, principalmente preventivo, a fim de se evitar perdas dentárias e tratamentos odontológicos invasivos, visto necessidade de prevenção da endocardite bacteriana.

É importante o conhecimento destas manifestações bucais e sistêmicas por parte do cirurgião-dentista a fim de estabelecer um protocolo de tratamento odontológico, baseado sobretudo, na prevenção, no controle da placa bacteriana e quando da necessidade de tratamento odontológico invasivo a correta indicação de profilaxia antibiótica, pesquisando as cardiopatias congênitas bem como as outras alterações sistêmicas existentes e portanto, propiciando atendimento multidisciplinar ao indivíduo com a SK.

7 CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

Diante dos resultados obtidos, pode-se concluir que os indivíduos com SK apresentaram:

- anomalias dentárias, mais frequentemente agenesia dentária e dentes mal posicionados;
- fissura de lábio e/ou palato, sendo a fissura de palato mais comumente encontrada;
- higiene bucal comprometida;
- cardiopatias congênitas;
- doenças infecciosas como pneumonia, otite, bronquite; e
- deficiência intelectual.

Sugerimos que estudos correlacionando a condição bucal e as alterações sistêmicas nos indivíduos com SK sejam realizados.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

- Abdel-Salam GM, Afifi HH, Eid MM, el-Badry TH, Kholoussi NM. Anorectal anomalies, diaphragmatic defect, cleft palate, lower lip pits, hypopigmentation and hypogammaglobulinemia A in Kabuki syndrome: a rare combination. *Genet Couns.* 2008;19(3):309-17.
- Adam MP, Hudgins L. Kabuki syndrome: a review. *Clin Genet.* 2005;67(3):209-19.
- Adam MP, Hudgins L, Hannibal M. Kabuki syndrome. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, editors. *Gene Reviews* [Internet]. Seattle, WA: University of Washington, Seattle; 2011.
- Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J.* 1975;25(4):229-35.
- Alvarenga ASL. Síndrome de Kabuki: diagnóstico fonoaudiológico [tese]. Bauru: Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo; 2006.
- Alvares LC, Tavano O. In: *Curso de radiologia em odontologia*. 5. ed. São Paulo: Santos; 2009. parte V, p. 190-202.
- American Heart Association. AHA [serial on the internet]. AHA; 2010 [cited 2010 Dec 14]. Available from: <http://heart.org>.
- Andersen MS, Menazzi S, Brun P, Cocah C, Merla G, Solari A. Clinical diagnosis of Kabuki syndrome: phenotype and associated abnormalities in two new cases. *Arch Argent Pediatr.* 2014;112(1):26-32.
- Antunes HS, Castro NS, Coracin FL. Interdisciplinaridade. In: Santos PS, Soares Júnior LAV. *Medicina bucal: a prática na odontologia hospitalar*. São Paulo: Santos; 2012. p.15-25.
- Associação Brasileira de Odontologia. Revista ABO Nacional. Associação Brasileira de Odontologia [homepage na internet]. ABO; 2010 [acesso em 2010 dez 14]. Disponível em: <http://abo.org.br/rvista/81/materia-3.php>.
- Assunção CM, Falleiros T, Gugisch RC, Fraiz FC, Losso EM. Tetralogia de Fallot e sua repercussão na saúde bucal. *Rev Paul Pediatr.* 2008;26(1):93-6.
- Atar M, Lee W, O'Donnell D. Kabuki syndrome: oral and general features seen in a 2-year-old Chinese boy. *Int J Paediatr Dent.* 2006;16(3):222-6.

- Banka S, Veeramachaneni R, Reardon W, Howard E, Bunstone S, Ragge N, et al. How genetically heterogeneous is Kabuki syndrome? MLL2 testing in 116 patients, review and analyses of mutation and phenotypic spectrum. *Eur J Hum Genet*. 2012;20(4):381-8.
- Bever Y, Ende JJ. Brief Clinical report: The Kabuki make-up syndrome in a Brazilian boy. *Rev Bras Genet*. 1992;15(4):973-7.
- Bortolotto LA, Neves ILI, Montano TCP. Cardiopatias: complexidades envolvidas com procedimentos odontológicos. In: Santos PS, Soares Júnior LAV. *Medicinal bucal: a prática na odontologia hospitalar*. São Paulo: Santos; 2012. p. 155-82.
- Burke LW, Jones MC. Kabuki syndrome: underdiagnosed recognizable pattern in cleft palate patients. *Cleft Palate Craniofac J*. 1995;32(1):77-84.
- Capelozza Filho L, Alvares ALG, Rossato C, Vale DMV, Janson GRP, Beltrami LER. Conceitos vigentes na etiologia das fissuras labiopalatinas. *Rev Bras Cir*. 1988;789(9):233-40.
- Cappuccio G, Rossi A, Fontana P, Acampora E, Avolio V, Merla G, et al. Bronchial isomerism in a Kabuki syndrome patient with a novel mutation in MLL2 gene. *BMC Med Genet*. 2014;15:15.
- Carramolino-Cuellar E, Tomás I, Jiménez-Soriano Y. Relationship between the oral cavity and cardiovascular diseases and metabolic syndrome. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2014;19 (3):e289-94.
- Cheon CK, Sohn YB, Ko JM, Lee YJ, Song JS, Moon JW, et al. Identification of KMT2D and KDM6A mutations by exome sequencing in Korean patients with Kabuki syndrome. *J Hum Genet*. In press 2014.
- Ciprero KL, Clayton-Smith J, Donnai D, Zimmerman RA, Zackai EH, Ming JE. Symptomatic Chiari I malformation in Kabuki syndrome. *Am J Med Genet A*. 2005;132A(3):273-5.
- Cogulu D, Oncag O, Celen E, Ozkinay F. Kabuki Syndrome with additional dental findings: a case report. *J Dent Child*. 2008;75(2):185-7.
- Courcet JB, Faivre L, Michot C, Burguet A, Perez-Martin S, Alix E, et al. Clinical and molecular spectrum of renal malformations in Kabuki syndrome. *J Pediatr*. 2013;163(3):742-6.
- Dalben G. Condições bucais de pacientes com craniossinostoses e múltiplas síndromes e síndrome de Treacher Collins [dissertação]. Bauru: Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo; 2004.

Digilio MC, Marino B, Toscano A, Giannotti A, Dallapiccola B. Congenital heart defects in Kabuki syndrome. *Am J Med Genet.* 2001;100(4):269-74.

Engelen JJ, Loneus WH, Vaes-Peeters G, Schrandt-Stumpel CT. Kabuki syndrome is not caused by an 8p duplication: a cytogenetic study in 20 patients. *Am J Med Genet A.* 2005;132A(3):276-7.

Ewart-Toland A, Enns G M, Cox VA, Mohan GC, Rosenthal P, Golabi, M. Severe congenital anomalies requiring transplantation in children with Kabuki syndrome. *Am J Med Genet* 1998;80:62-367.

Felix VB, Leão SABF. Infecções odontogênicas. In: Santos OS, Soares Júnior LAV. *Medicinal bucal: a prática na odontologia hospitalar.* São Paulo: Santos; 2012. p. 275-86.

Fernandes KS, Kokron CM, Barros MT, Kalil J, Gallottini M. Oral manifestations in patients with hypogammaglobulinemia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012;114(3):e19-24.

Franceschini P, Vardeu MP, Guala A, Franceschini D, Testa A, Corrias A, et al. Lower lip pits and complete idiopathic precocious puberty in a patient with Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome. *Am J Med Genet.* 1993;47(3):423-5.

Freitas JA, das Neves LT, de Almeida AL, Garib DG, Trindade-Suedam IK, Yaedú RY, et al. Rehabilitative treatment of cleft lip and palate: experience of the Hospital for Rehabilitation of Craniofacial Anomalies/USP (HRAC/USP)--Part 1: overall aspects. *J Appl Oral Sci.* 2012;20(1):9-15.

Fujishiro M, Ogihara T, Tsukuda K, Shojima N, Fukushima Y, Kimura S, et al. A case showing an association between type 1 diabetes mellitus and Kabuki syndrome. *Diabetes Res Clin Pract.* 2003;60(1):25-31.

Gabrielli O, Bruni S, Bruschi B, Carloni I, Coppa GV. Kabuki syndrome and growth hormone deficiency: description of a case treated by long-term hormone replacement. *Clin Dysmorphol.* 2002;11(1):71-2.

Galan-Gomez E, Cardesa-Garcia JJ, Campo-Sampedro FM, Salamanca-Maesso C, Martinez-Frias ML, Frias JL. Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome in five Spanish children. *Am J Med Genet.* 1995;59:276-82.

Geneviève D, Amiel J, Viot G, Le Merrer M, Sanlaville D, Urtizberea A, et al. Atypical findings in Kabuki syndrome: report of 8 patients in a series of 20 and review of the literature. *Am J Med Genet A.* 2004;129A(1):64-8.

Giordano P, Lassandro G, Sangerardi M, Faienza MF, Valente F, Martire B. Autoimmune haematological disorders in two Italian children with Kabuki syndrome. *Ital J Pediatr.* 2014;40:10.

Graciano MIG. Desafios do serviço social no hospital de reabilitação de anomalias craniofaciais, Universidade de São Paulo: assistência ensino e pesquisa. *Serv Social Hosp.* 1999/2000;6/7:17-24.

Graciano MIG, Custódio SAM, Blattner SHB, Garcia RCM. Os programas do serviço social do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo na atualidade. *Constr Serv Social.* 2001;(8):43-50.

Halal F, Gledhill R, Dudkiewicz A. Autosomal dominant inheritance of the Kabuki make-up (Niikawa–Kuroki) syndrome. *Am J Med Genet.* 1989;33:376-81.

Hamdi Kamel M, Gilmartin B, Mohan P, Hickey DP. Successful long-term outcome of kidney transplantation in a child with Kabuki syndrome. *Pediatr Transplant.* 2006;10(1):105-7.

Handa Y, Maeda K, Toida M, Kitajima T, Ishimaru J, Nagai A, et al. Kabuki make-up syndrome (Niikawa-Kuroki syndrome) with cleft lip and palate. *J Craniomaxillofac Surg.* 1991;19(3):99-101.

Hoffman JD, Ciprero KL, Sullivan KE, Kaplan PB, McDonald-McGinn DM, et al. Immune abnormalities are a frequent manifestation of Kabuki syndrome. *Am J Med Genet A.* 2005;135(3):278-81.

Hou JW. Variable expressivity in a family with Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome. *Chang Gung Med J.* 2004;27(4):307-11.

Hughes HE, Davies SJ. Coarctation of the aorta in Kabuki syndrome. *Arch Dis Child.* 1994;70(6):512-4.

Iida T, Park S, Kato K, Kitano I. Cleft palate in Kabuki syndrome: a report of six cases. *Cleft Palate Craniofac J.* 2006;43(6):756-61.

Ilyina H, Lurie I, Naumtchik I, Amoashy D, Stephanenko G, Fedotov V, et al. Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome in the Byelorussian register of congenital malformations: ten new observations. *Am J Med Genet.* 1995;56:127-31.

Iwama Y, Sugiyama S, Kaiga K, Eguchi M, Furukawa T. Kabuki make-up syndrome associated with megaureter. *Acta Paediatr Jpn* 1987;29(1):182-5.

John Hopkins University. MIM ID # 147920: Kabuki syndrome. In: John Hopkins University. Online Mendelian Inheritance in Man. [homepage in the internet]. Baltimore: John Hopkins University; 2010 [cited 2010 Oct 14]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/147920>.

Kasdon BD, Fox JE. Kabuki syndrome: diagnostic and treatment considerations. *Ment Health Fam Med.* 2012;9(3):171-9.

Kawame H, Hannibal MC, Hudgins L, Pagon RA. Phenotypic spectrum and management issues in Kabuki syndrome. *J Pediatr*. 1999;134:480-5.

Kimberley KW, Morris CA, Hobart HH. BAC-FISH refutes report of an 8p22-8p23.1 inversion or duplication in 8 patients with Kabuki syndrome. *BMC Med Genet*. 2006;7:46

Kobayashi O, Sakuragawa N. Inheritance in Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome. *Am J Med Genet*. 1996;61(1):92-3.

Kokitsu-Nakata NM, Petrin AL, Heard JP, Vendramini-Pittoli S, Henkle LE, dos Santos DV, et al. Analysis of MLL2 gene in the first Brazilian family with Kabuki syndrome. *Am J Med Genet A*. 2012;158A(8):2003-8.

Kuniba H, Tsuda M, Nakashima M, Miura S, Miyake N, Kondoh T, et al. Lack of C20orf133 and FLRT3 mutations in 43 patients with Kabuki syndrome in Japan. *J Med Genet*. 2008;45(7):479-80.

Kuroki Y, Suzuki Y, Chyo H, Hata A, Matsui I. A new malformation syndrome of long palpebral fissures, large ears, depressed nasal tip, and skeletal anomalies associated with postnatal dwarfism and mental retardation. *J Pediatr*. 1981;99(4):570-3.

Lederer D, Grisart B, Digilio MC, Benoit V, Crespín M, Ghariani SC, et al. Deletion of KDM6A, a histone demethylase interacting with MLL2, in three patients with Kabuki syndrome. *Am J Hum Genet*. 2012;90(1):119-24.

Lerone M, Priolo M, Naselli A, Vignolo M, Romeo G, Silengo MC. Ectodermal abnormalities in Kabuki syndrome. *Am J Med Genet*. 1997;73(3):263-6.

Li Y, Bögershausen N, Alanay Y, Simsek Kiper PO, Plume N, Keupp K, et al. A mutation screen in parents with Kabuki syndrome. *Hum Genet*. 2011;130:715-24.

Loesche WJ. The identification of bacteria associated with periodontal disease and dental caries by enzymatic methods. *Oral Microbiol Immunol*. 1986;1(1):65-72.

Lung ZH1, Rennie A. Kabuki syndrome: a case report. *J Orthod*. 2006;33(4):242-5.

Lynch SA, Ashcroft KA, Zwolinski S, Clarke C, Burn J. Kabuki syndrome-like features in monozygotic twin boys with a pseudodicentric chromosome 13. *J Med Genet*. 1995;32(3):227-30.

Maas NM, Van de Putte T, Melotte C, Francis A, Schrandt-Stumpel CT, Sanlaville D, et al. The C20orf133 gene is disrupted in a patient with Kabuki syndrome. *J Med Genet*. 2007;44(9):562-9.

- Makita Y, Yamada K, Miyamoto A, Okuno A, Niikawa N. Kabuki make-up syndrome is not caused by microdeletion close to the van der Woude syndrome critical region at 1q32-q41. *Am J Med Genet.* 1999;86(3):285-8.
- Matsumoto N, Niikawa N. Kabuki make-up syndrome: a review. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2003;117C(1):57-65.
- Matsune K, Shimizu T, Tohma T, Asada Y, Ohashi H, Maeda T. Craniofacial and dental characteristics of Kabuki syndrome. *Am J Med Genet.* 2001;98(2):185-90.
- McGaughran JM, Donnai D, Clayton-Smith J. Biliary atresia in Kabuki syndrome. *Am J Med Genet.* 2000;91:157-8.
- McMahon CJ, Reardon W. Congenital cardioac disease in Kabuki syndrome. *Cardiology in the young.* 2006;16:30-33.
- Mervis CB, Becerra AM, Rowe ML, Hersh JH, Morris CA. Intellectual abilities and adaptive behavior of children and adolescents with Kabuki syndrome: a preliminary study. *Am J Med Genet A.* 2005;132A(3):248-55.
- Mhanni AA, Cross HG, Chudley AE. Kabuki syndrome: description of dental findings in 8 patients. *Clin Genet.* 1999;56(2):154-7.
- Micale L, Augello B, Fusco C, Selicorni A, Loviglio MN, Silengo MC, et al. Mutation spectrum of MLL2 in a cohort of Kabuki syndrome patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;9:6:38.
- Milunsky JM, Huang XL. Unmasking Kabuki syndrome: chromosome 8p22-8p23.1 duplication revealed by comparative genomic hybridization and BAC-FISH. *Clin Genet.* 2003, 64(6):509-16.
- Ming JE, Russel KL, McDonald-McGinn DM, Zackai EH. Autoimmune disorders in Kabuki syndrome. *Am J Med Genet A.* 2005;132A:260-2.
- Miyake N, Harada N, Shimokawa O, Ohashi H, Kurosawa K, Matsumoto T, et al. On the reported 8p22-p23.1 duplication in Kabuki make-up syndrome (KMS) and its absence in patients with typical KMS. *Am J Med Genet A.* 2004;128A(2):170-2.
- Miyake N, Koshimizu E, Okamoto N, Mizuno S, Ogata T, Nagai T, et al. MLL2 and KDM6A mutations in patients with Kabuki syndrome. *Am J Med Genet A.* 2013;161(9):2234-43.
- Moenning JE, Nelson CL, Kohler RB. He microbogy andchemotherapy of odontogenic infections. *J oral Maxillofac Surg.* 1989;47:976-85.
- Moral S, Zuccarino F, Loma-Osorio P. Double aortic arch: Na unreported anomaly with Kabuki syndrome. *Pediatr Cardiol.* 2009;30:82-4.

- Ng SB, Bigham AW, Buckingham KJ, Hannibal MC, McMillin MJ, Gildersleeve HI, et al. Exome sequencing identifies *MLL2* mutations as a cause of Kabuki syndrome. *Nat Genet.* 2010;42(9):790-3.
- Niikawa N, Matsura N, Fukushima Y, Ohsawa T, Kajii T. Kabuki make-up syndrome: a syndrome of mental retardation, unusual facies, large and protruding ears, and postnatal growth deficiency. *J Pediatr.* 1981;99(4):565-9.
- Niikawa N, Kuroki Y, Kajii T, Matsuura N, Ishikiriya S, Tonoki H, et al. Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome: a study of 62 patients. *Am J Med Genet.* 1988;31(3):565-89.
- Nishijima T, Teruya K, Yanase M, Tamori Y, Mezaki K, Oka S. Infectious endocarditis caused by *Lactobacillus acidophilus* in a patient with mistreated dental caries. *Intern Med.* 2012;51(12):1619-21.
- Nobili V, Marcellini M, Devito R, Capolino R, Viola L, Digilio MC. Hepatic fibrosis in Kabuki syndrome. *Am J Med Genet A.* 2004;124A:209-12.
- Okada Y, Ono S, Tomomasa T, Ionoue Y, Morikawa A. Ballon angioplasty in a patient with Kabuki make-up syndrome. *Pediatrics Internacional.* 2001;43:694-96.
- Ortega KL. Doenças Infectocontagiosas. In: Santos PS, Soares Júnior LAV. *Medicinal bucal: a prática na odontologia hospitalar.* São Paulo: Santos; 2012. p. 183-204.
- Paulussen ADC, Stegmann APA, Blok MJ, Tserpelis D, Posma-Velter C, Detisch Y, et al. *MLL2* mutation spectrum in 45 patients with Kabuki syndrome. *Human Mutation.* 2011;32(2):E2018-25.
- Petzold D, Kratzsch E, Opitz Ch, Tinschert S. The Kabuki syndrome: four patients with oral abnormalities. *Eur J Orthod.* 2003;25(1):13-9.
- Philip N, Meinecke P, David A, Dean J, Ayme S, Clark R, et al. Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome: a study of 16 non-Japanese cases. *Clin Dysmorphol.* 1992;1(2):63-77.
- Prado Sobral S, Leite AF, Figueiredo PT, Ferrari I, Safatle HP, Córdoba MS, et al. Craniofacial and dental features in kabuki syndrome patients. *Cleft Palate Craniofac J.* 2013;50(4):440-7.
- Prasad C, Chudley AE. Genetics and cardiac anomalies: the heart of the matter. *Indian J Pediatr.* 2002;69(4):321-32.
- Queluz DP, Palumbro A. Integração do odontólogo no serviço de saúde em uma equipe multidisciplinar. *Jornal de Assessoria e Prestação de Serviços ao Odontologista.* 2000;3(19):40-6.
- Ratbi I, Fejjal N, Micale L, Augello B, Fusco C, Lyahyai J, et al. Report of the First Clinical Case of a Moroccan Kabuki Patient with a Novel *MLL2* Mutation. *Mol Syndromol.* 2013;4:152-6.

- Riess A, Dufke A, Riess O, Beck-Woedl S, Fode B, et al. Mirror-image asymmetry in monozygotic twins with kabuki syndrome. *Mol Syndromol*. 2012;3(2):94-7.
- Rocha CT, Peixoto IT, Fernandes PM, Torres CP, de Queiroz AM. Dental findings in Kabuki make-up syndrome: a case report. *Spec Care Dentist*. 2008;28(2):53-7.
- Rosti RO, Kayserili H. Kabuki make-up syndrome with unilateral renal agenesis. *Turk J Pediatr*. 2009;51(3):298-300.
- Sá JLM, organizador. Serviço social e interdisciplinaridade: dos fundamentos filosóficos à prática interdisciplinar no ensino, pesquisa e extensão. 2. ed. São Paulo: Cortez; 1989.
- Salpietro DC, Guarneri F, Rigoli L, Bruglia S, Guarneri C, Vaccaro M. What syndrome is this? Kabuki make-up syndrome. *Pediatr Dermatol*. 2007;24(3):309-12.
- Sanlaville D, Genevieve D, Bernardin C, Amiel J, Baumann C, de Blois MC, et al. Failure to detect na 8p22-8p23.1 duplication in patients with Kabuki (Niikawa-Kuroki) syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2005;13(5):690-3.
- Santiago J, Muszlak M, Goulois E, Ranaivoarivony V, Hébert j-c, Lacombe D, et al. Syndrome de kabuki em milieu tropical chez um nourrisson hospitalisé pour diarrhée et stagnation pondérale. *Arch Pediatr*. 2010;17(5):588-93.
- Santos BM, Ribeiro RR, Stuari AS, Paula e Silva FW, Queiroz AM. Kabuki make-up(Niikawa-Kuroki) syndrome: dental and craniofacial findings in a Brazilian child. *Braz Dent J*. 2006;17(3):249-54.
- Schrander-Stumpel C, Theunissen P, Hulsmans R, Fryns JP. Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome in a girl presenting with vitiligo vulgaris, cleft palate, somatic and psychomotor retardation and facial dysmorphism. *Genet Couns*. 1993;4(1):71-2.
- Schrander-Stumpel C, Meinecke P, Wilson G, Gillessen-Kaesbach G, Tinschert S, König R, et al. The Kabuki (Niikawa-Kuroki) syndrome: further delineation of the phenotype in 29 non-Japanese patients. *Eur J Pediatr*. 1994;153(6):438-45.
- Schrander-Stumpel CT, Spruyt L, Curfs LM, Defloor T, Schrander JJ. Kabuki syndrome: clinical data in 20 patients, literature review, and further guidelines for preventive management. *Am J Med Genet A*. 2005;132A(3):234-43.
- Setó-Salvia N, Stanier P. Genetics of cleft lip and/or cleft palate: Association with other common anomalies. *Eur J Med Genet*. In press 2014.
- Shah M, Bogreckib B, Movers M, deMello DI, Kustsen A. Cardinal conduction abnormalities and cogenital immunodeficiency in a child with Kabuki syndrome: case reports. *BMC Medical Genetics*. 2005;6:28.

Shalev SA, Clarke LA, Koehn D, Langlois S, Zackai EH, Hall JG, et al. Long-term follow-up of three individuals with Kabuki syndrome. *Am J Med Genet A*. 2004;125A(2):191-200.

Shotelersuk V, Punyashtiti R, Srivuthana S, Wacharasindhu S. Kabuki syndrome: report of six Thai children and further phenotypic and genetic delineation. *Am J Med Genet*. 2002;110(4):384-90.

Silengo M, Lerone M, Seri M, Romeo G. Inheritance of Niikawa-Kuroki (Kabuki make-up) syndrome. *Am J Med Genet*. 1996;66(3):368.

Silva CEXSR, Pacca FOT, Pires S. Nefropatias. In: Santos PS, Soares Júnior LAV. *Medicinal Bucal: a prática na odontologia hospitalar*. São Paulo: Santos; 2012. p. 259-72.

Silva CRL. Avaliação clínico-laboratorial de pacientes com Síndrome de Kabuki [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2009.

Silva Filho OG, Ferrari Junior FM, Rocha DL, Freitas JAS. Classificação das fissuras lábio-palatais breve histórico, considerações clínicas e sugestão de modificação. *Rev Bras Cirurg*. 1992;82(2):59-65.

Slots J. Update on general health risk of periodontal disease. *Int Dent J*. 2003;53 Suppl 3:200-7.

Souza JC, Ribeiro TCC, Ribeiro RC. A síndrome da máscara do Cabúqui. *J Pediatr*. 1996;72(5):341-4.

Spano G, Campus G, Bortone A, Lai V, Lugliè PF. Oral features in Kabuki make-up Syndrome. *Eur J Paediatr Dent*. 2008;9(3):149-52.

Suarez Guerrero JL, Ordóñez Suarez AA, Contreras García GA. Síndrome de Kabuki. *An Pediatr (Barc)*. 2012;77(1):51-6.

Suvarna RM, Rai K, Hegde AM. Oral health of children with congenital heart disease following preventive treatment. *J Clin Pediatr Dent*. 2011;36(1):93-8.

Teixeira CS, Silva CR, Honjo RS, Bertola DR, Albano LM, Kim CA. Dental evaluation of Kabuki syndrome patients. *Cleft Palate Craniofac J*. 2009;46(6):668-73.

Ten Cate R. *Histologia Bucal. Desenvolvimento, Estrutura e função*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001.

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

Topcu Y, Bayram E, Karaoglu P, Yis U, Kurul SH. Kabuki syndrome and perisylvian cortical dysplasia in a Turkish girl. *J Pediatr Neurosci*. 2013;8(3):259-60.

- Trindade IEK, Silva Filho OG. Fissuras labiopalatinas: uma abordagem interdisciplinar. São Paulo: Santos Editora; 2007.
- Trowbridge HO, Emling RC. Inflammation. A review of the process. 5th ed. Chicago: Quintessence; 1997.
- Tsukahara, M., Kuroki, Y., Imaizumi, K., Miyazawa, Y., Matsuo, K. Dominant inheritance of Kabuki make-up syndrome. *Am J Med Genet.* 1997;73:19-23.
- Van Lierde KM, Van Borsel J, Van Cauwenberge P. Speech patterns in Kabuki make-up syndrome: a case report. *J Commun Disord.* 2000;33(6):447-61.
- Vaux KK, Jones KI, Jones MC, Schelley S, Hudgins L. Developmental outcome in Kabuki syndrome. *Am J Med Gent A.* 2005;132A:263-4.
- Wessels MW, Brooks AS, Hoogeboom J, Niermeijer MF, Willems PJ. Kabuki syndrome: a review study of three hundred patients. *Clin Dysmorphol.* 2002;11(2):95-102.
- White SM, Thompson EM, Kidd A, Savarirayan R, Turner A, Amor D, et al. Growth, behavior, and clinical findings in 27 patients with Kabuki (Niikawa-Kuroki) syndrome. *Am J Med Genet A.* 2004;127A(2):118-27.
- Wilson GN. Thirteen cases of Niikawa-Kuroki syndrome: report and review with emphasis on medical complications and preventive management. *Am J Med Genet.* 1998;79(2):112-20.
- Zannolli R, Buoni S, Macucci F, Scarinci R, Viviano M, Orsi A, et al. Kabuki syndrome with trichome vitiligo, ectodermal defect and Hypogammaglobulinemia A and G. *Brain Dev.* 2007;29(6):373-6.
- Zarate YA, Zhan H, Jones JR. Infrequent manifestations of Kabuki Syndrome in a patient with novel MLL2 Mutation. *Mol Syndromol.* 2012;3(4):180-4.

ANEXOS

ANEXO 1

HOSPITAL DE REABILITAÇÃO
DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
Serviço de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Extensão
Seção de Apoio à Pesquisa

Ofício nº 178/2012-SVAPEPE-CEP

Bauru, 31 de maio de 2012.

Prezada Senhora

O projeto de pesquisa intitulado " **Caracterização odontológica dos indivíduos com Síndrome de Kabuki - estudo clínico e radiográfico retrospectivo**", de autoria de V.Sa., foi aprovado pelo CEP em 22 de fevereiro de 2011. Na reunião realizada em **29 de maio de 2012**, as alterações solicitadas, foram **aprovadas**.

Informamos que após o recebimento do trabalho concluído, este Comitê enviará um parecer final que poderá ser utilizado para publicação do trabalho.

Atenciosamente,

PROFA. DRA. MARCIA RIBEIRO GOMIDE
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HRAC-USP

Ima. Sra.

LIDIANE DE CASTRO PINTO

A/C

DRA. ANA LUCIA POMPÉIA FRAGA DE ALMEIDA

Periodontia – HRAC/USP

Rua Silvio Marchione, 3-20 Bauru SP Brasil
Caixa Postal 1501 CEP 17.012-900
Tel. 55 14 3235 8421
E-mail: cep@centrinho.usp.br

ANEXO 2**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Pelo presente instrumento que atende às exigências legais, o Sr. (a)

portador da cédula de identidade _____, responsável pelo paciente

*, _____, após leitura minuciosa deste documento, devidamente explicado pelos profissionais em seus mínimos detalhes, ciente dos serviços e procedimentos aos quais será submetido, não restando quaisquer dúvidas a respeito do lido e explicado, firma seu CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO concordando em participar da pesquisa: Caracterização odontológica dos indivíduos com Síndrome de Kabuki – estudo clínico e radiográfico, realizada pela Dra. Lidiane de Castro Pinto, nº do Conselho: CROSP 42.475, sob orientação da Profa. Dra. Ana Lúcia P. Fraga de Almeida, nº do Conselho: CROSP 42.720 que tem como objetivo descrever as características odontológicas dos indivíduos com Síndrome de Kabuki e através de exame clínico odontológico realizado uma única vez, com espelho bucal, espátula de madeira e sonda nº 5, nas clínicas da Seção de Reabilitação Clínica Integrada do HRAC/USP, tendo a duração média de 20 minutos. Este exame não apresenta riscos para os indivíduos e nenhum tipo de dor, tendo como objetivo descrever as condições bucais dos mesmos. Será também analisada a radiografia panorâmica pertencente ao arquivo de Radiologia do HRAC.

"Caso o sujeito da pesquisa queira apresentar reclamações em relação a sua participação na pesquisa, poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, do HRAC-USP, pelo endereço Rua Silvio Marchione, 3-20 no Serviço de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Extensão ou pelo telefone (14) 3235-8421".

Fica claro que o sujeito da pesquisa ou seu representante legal, pode a qualquer momento retirar seu CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO e deixar de participar desta pesquisa e ciente de que todas as informações prestadas tornar-se-ão confidenciais e guardadas por força de sigilo profissional (Art.9 do Código de Ética).

Por estarem de acordo assinam o presente termo.

Bauru-SP, _____ de _____ de .

Assinatura do Sujeito da Pesquisa
ou responsável

Assinatura do Pesquisador responsável

* CAMPO A SER PREENCHIDO PELO REPRESENTANTE LEGAL DO MENOR OU INCAPAZ.

Nome do Pesquisador Responsável: Lidiane de Castro Pinto.
Endereço Institucional: Rua Silvio Marchione, 3-20
Cidade: Bauru (SP) CEP: 17012-900
Telefone: 3879-4678 E-mail: lidianep@usp.br