UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS

JANETE MARY BAACLINI GALANTE SEVERINI

Disgenesias dentárias na síndrome Richieri-Costa-Pereira

BAURU

2011

JANETE MARY BAACLINI GALANTE SEVERINI

Disgenesias dentárias na síndrome Richieri-Costa-Pereira

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. Terumi Okada Ozawa

Co-orientadora: Profa. Dra. Gisele da Silva Dalben

BAURU

2011

**AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL
DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU
ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE
CITADA A FONTE.**

S83d Severini, Janete Mary Baaclini Galante
Disgenesias dentárias na síndrome Richieri-Costa-
Pereira / Janete Mary Baaclini Galante Severini, Bauru, 2011.
89 f.; il.; 30 cm.

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

Orientadora: Profa. Dra. Terumi Okada Ozawa
Co-orientadora: Profa. Dra. Gisele da Silva Dalben

1. Síndrome Richieri-Costa-Pereira. 2. Disgenesias
dentárias. 3. Sequência de Robin. 4. Disostose acrofacial.

BLACK: D141

FOLHA DE APROVAÇÃO

Janete Mary Baacolini Galante Severini

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

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição _____

Prof. Dr. _____

Instituição _____

Prof. Dr. _____

Instituição _____

Prof. Dr. _____

Instituição _____

Prof. Dr. _____

Instituição _____

Profa. Dra. Terumi Okada Ozawa (Orientadora)

HRAC-USP

Prof. Dra. Daniela Gamba Garib Carreira

Presidente da Comissão de Pós-Graduação do HRAC-USP

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

JANETE MARY BAACLINI GALANTE SEVERINI

12 de maio de 1975 Nascimento - Jaboticabal/SP

Filiação Janete Baaclini Galante
Carmo Drausio T. Galante

1992 - 1995 Curso de graduação em Odontologia – Universidade do Sagrado Coração (USC), Bauru/São Paulo.

2000 - 2002 Curso de Pós-Graduação em Odontopediatria, ao nível de Especialização, no Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo (HRAC/USP), Bauru/São Paulo.

2004 - 2006 Curso de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação, área de concentração Fissuras Orofaciais e Anomalias Relacionadas, ao nível de mestrado, no Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo (HRAC/USP), Bauru/São Paulo.

2007 - Curso de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação, área de concentração Fissuras Orofaciais e Anomalias Relacionadas, ao nível de doutorado, no Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo (HRAC/USP), Bauru/São Paulo.

Associação SBPqO – Sociedade Brasileira de Pesquisa Odontológica.

DEDICATÓRIA

*Aos pacientes com síndrome Richieri-Costa-Pereira e suas famílias,
razão do nosso estudo, que gentilmente colaboraram, confiaram
e se prontificaram em participar desta pesquisa.*

*Pacientes que na inocência de suas vidas
nos ensinam a agradecer o que somos,
e nos depositam suas esperanças
em busca de uma melhor qualidade de vida,
nos dando a oportunidade de servir
com todo o carinho profissional,
incentivando-nos a oferecer-lhes
um processo reabilitador cada vez melhor.*

*Que este estudo, grão de areia buscando
reduzir o oceano de desconhecimento sobre o assunto,
possa ajudar-nos a oferecer-lhes
uma vida digna de ser vivida.*

*Aos meus **avós**, que mesmo ausentes, permanecem no meu coração.*

*A minha saudosa e amada mamãe, **Janete**,
meu espelho e lição de vida, de determinação e caráter,
eternamente viva em meu coração, por me presentear com a vida,
pelo zelo e amor com que me educou e a certeza de que olha por mim.*

*Ao meu querido papai, **Galante**,
por acreditar no meu valor como ser humano e acima de tudo pelo
amor incondicional. Com certeza, tudo é fruto dos seus
ensinamentos de dignidade, humildade e honestidade.*

*Aos meus queridos, “tia-mãe-colega” **Mary**,
minha grande incentivadora, e “tio-pai” **Jan**,
pelo carinho e pela confiança que sempre depositaram em mim.*

*Ao meu querido irmão **Drausio**
e minha “irmãzinha” **Júlia**,
pela compreensão e apoio,
estimulando-me constantemente a seguir em frente e
por estarem sempre ao meu lado, partilhando seus sonhos
e fortalecendo nossos elos de amizade e companheirismo.*

*A minha nova família, **Miguel Severini**, representada pelos meus amores,
Leonardo's e **Manuela**, lindas bênçãos de Deus,
pelo amor, carinho, companhia
e compreensão nos momentos de ausência.*

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

A **Deus** - sempre presente - por guiar-me, proteger-me, ser a luz de infinita sabedoria e por presentear minha vida com pessoas tão especiais.

A **Dra. Sônia Cristina Silveira Pereira** e ao **Dr. Antonio Richieri-Costa**, pela brilhante descoberta desta rara síndrome, Richieri-Costa-Pereira, tornando possível a realização deste trabalho. Estes abnegados profissionais, com muito empenho e dedicação, são um exemplo para nós, jovens pesquisadores, de que com determinação e competência é possível contribuir sobremaneira para o avanço científico.

A **Dra. Gisele da Silva Dalben**, não somente pela imprescindível colaboração e orientação precisa durante a execução deste trabalho, mas por compartilhar seus conhecimentos, sabedoria, competência e pela oportunidade bastante enriquecedora que me proporcionou profissionalmente nestes anos de convívio e principalmente por ser essa amiga especial.

A **Profa. Dra. Terumi Okada Ozawa**, pelo incentivo, apoio e ensinamentos profissionais, mas, sobretudo, pela confiança, carinho e compreensão, presentes em todos os momentos. Obrigada pela oportunidade e o privilégio de tê-la como orientadora em mais esta importante etapa de minha vida profissional.

As **Profas. Dras. Beatriz Costa, Cleide Felício de Carvalho Carrara, Lucimara Teixeira das Neves e Márcia Ribeiro Gomide** minhas eternas mestres, por compartilharem seus conhecimentos com sabedoria e humildade, mas também pelo carinho, compreensão, amizade e alegria durante todos esses anos de convivência, tornando essa trajetória mais amena. Suas lições jamais serão esquecidas!

*A elas, minhas grandes MESTRES e AMIGAS,
Minha eterna GRATIDÃO, ADMIRAÇÃO e RESPEITO.*

“Enquanto bater forte o coração aqui dentro do meu peito, o nome de cada um de vocês será lembrado, sempre, em cada pulsação”.

Alvarez de Azevedo

AGRADECIMENTOS

Ao Superintendente do HRAC/USP, **Prof. Dr. José Alberto de Souza Freitas**, por tornar possível a realização deste trabalho com a criação desta maravilhosa instituição, pela luta, pelo ideal de unir ciência e humanismo, carinho e incentivo aos alunos.

A **Profa. Dra. Daniela Gamba Garib Carreira**, Presidente da Comissão de Pós-graduação do HRAC/USP, pela atenção, competência, profissionalismo e exemplo de garra e perseverança.

Ao Diretor de Divisão Administrativa Financeira, **Prof. Dr. João Henrique Nogueira Pinto**, pelos ensinamentos transmitidos e convívio amigável desde a graduação.

Aos **profissionais, residentes e funcionários**, amigos que estiveram comigo durante a minha jornada pelo Centrinho, muito obrigada pelo carinho, companheirismo e por poder aprender muito e valorizar ainda mais os princípios de uma verdadeira amizade.

Ao querido **Prof. Dr. José Roberto Lauris** e a **Flávia Maria R. N. Cintra**, obrigada pela colaboração com a análise estatística deste trabalho.

As avaliadoras que fizeram parte de meu exame de qualificação, **Márcia Ribeiro Gomide, Sônia Cristina Silveira Pereira e Thais Marchini de Oliveira Valarelli**, pelas sugestões valiosas e necessárias que certamente enriqueceram o meu trabalho.

Aos **Professores e Funcionários da Universidade do Sagrado Coração**, pelo apoio, incentivo e carinho, e principalmente aos Professores de Odontopediatria, pelo exemplo e por tudo o que me ensinaram nos primeiros passos da minha vida odontológica.

Às **auxiliares do Setor de Ortodontia e Odontopediatria**, pela disposição, bom humor, paciência e dedicação que vocês sempre demonstraram, tornando o nosso trabalho tão agradável.

Ao grande amigo, **Rubens Kazuo Kato**, pelo brilhante profissionalismo, pela valiosa contribuição na execução de importantes trabalhos e, principalmente, pelo carinho, atenção e suporte em todas as ocasiões solicitadas.

A **todos os colegas de mestrado e doutorado**, pela amizade e cooperação na realização deste trabalho, em especial ao colega **Rodrigo Maschietto Forti**, pelos conhecimentos compartilhados e necessária colaboração na coleta de dados desta pesquisa.

Aos inesquecíveis amigos, **Andréia** (“irmãzinha do coração”), **Zeze**, **Rogério**, e **Saulo**, funcionários do Setor de Pós-graduação do Centrinho e aos funcionários de Serviços Gerais (“**Tio**” **Luís**, “**Tia**” **Zelma**, **Nazira** e **Beth**) pela atenção e carinho no decorrer do meu percurso nesta instituição.

Aos funcionários da Unidade de Ensino e Pesquisa, **Denise**, **Érica**, **Maristela**, **Ana Regina**, **Ricardo**, e a sempre amável **Rose**, pela gentileza, disposição e prontidão presentes em todos os momentos, e também a querida **Ana Grigolli** pelo auxílio constante, competência, e principalmente, pela amizade e carinho.

A todos os funcionários da **Central de Agendamento**, em especial à grande amiga **Elisa**, a **Fátima** e **Célia Maria** e aos funcionários do **Setor de Arquivo e de Radiologia do HRAC**, pela grande colaboração e apoio neste trabalho e pela amabilidade, sempre.

Aos funcionários da **mesa de controle, setor de recepção e registro de prontuário de pacientes, atendentes**, pela consideração e condução dos pacientes na realização deste trabalho.

Profa. Dra. Marília Afonso Rabello Buzalaf, pela atenção e incentivo no campo da pesquisa, me despertando ainda mais à vontade de crescer profissionalmente. Obrigada pela sua amizade, pela consideração e disposição em transmitir seus conhecimentos e pelo belo e admirável exemplo de mulher, mãe e profissional.

À amiga e mestre, **Nárima**, pelo incentivo e auxílio no início de minha jornada dentro do Centrinho. Obrigada pelo carinho e eterna amizade.

Thais Marchini e **Nádia Svizero**, queridas colegas e sempre amigas. É muito confortável contar com pessoas preciosas como vocês. Obrigada pela compreensão, colaboração, alegria e bondade.

Aos meus queridos **amigos de Bauru e Poços de Caldas**, os quais seria impossível citá-los, pela amizade marcante e companheirismo; vocês são uma extensão da minha família.

A **todos os meus professores, do maternal até a Pós-graduação**, representados pela meiga e inesquecível “**Tia-Mãe**” **May**, pelos seus exemplos e ensinamentos que contribuíram sobremaneira para o meu desenvolvimento pessoal e profissional.

As queridas, **Luzia** e **Dida** (eterna “babá”, sempre presente em minha vida!). Agradeço por cuidarem de mim e de minha nova família com tanto zelo e amor!

Minha Eterna Gratidão!

“Enquanto bater forte o coração aqui dentro do meu peito, o nome de cada um de vocês será lembrado, sempre, em cada pulsação”.

Alvarez de Azevedo

RESUMO

Severini JMBG. Disgenesias dentárias na síndrome Richieri-Costa-Pereira [tese]. Bauru: Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo; 2011.

Objetivo: Investigar a prevalência de disgenesias dentárias em indivíduos com síndrome Richieri-Costa-Pereira.

Material e Métodos: 13 indivíduos, registrados no Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais - Universidade de São Paulo (HRAC-USP), Bauru – Brasil, com síndrome Richieri-Costa-Pereira, de ambos os gêneros, de etnia branca, acima de oito anos de idade e com pelo menos uma radiografia panorâmica disponível. As disgenesias dentárias foram avaliadas clínica e radiograficamente, por uma única examinadora, e foram classificadas como alterações hiperplasiantes, hipoplasiantes e heterotópicas e como alterações de forma, número, posição e estrutura, sendo as alterações de esmalte classificadas pelo índice de Defeitos de Desenvolvimento do Esmalte (DDE) e descritas com relação à face dentária afetada. Antes da coleta de dados, foi realizado estudo piloto para avaliação da concordância intra-examinador quanto à presença de agenesias dentárias e dentes supranumerários.

Resultados: Todos os indivíduos (100%) apresentavam pelo menos uma disgenesia dentária, com predominância de alterações hipoplasiantes, principalmente representadas por agenesias dentárias dos incisivos e segundos pré-molares inferiores e opacidades de esmalte de coloração branco-creme, demarcada, afetando principalmente os pré-molares superiores seguidos dos molares inferiores, com predominância de alterações na face vestibular.

Conclusão: Indivíduos com síndrome Richieri-Costa Pereira apresentam alta prevalência de agenesias dentárias, principalmente incisivos e pré-molares inferiores, bem como alta frequência de opacidades de esmalte. Estes achados são compatíveis com a fissura mandibular presente em todos os indivíduos e refletem também a característica hipoplasiante da síndrome.

Descritores: Síndrome Richieri-Costa-Pereira. Disostose Acrofacial. Sequência de Robin. Fissura Mandibular. Disgenesia dentária.

ABSTRACT

Severini JMBG. Tooth abnormalities in the Richieri-Costa-Pereira syndrome [thesis]. Bauru: Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo; 2011.

Objective: To investigate the prevalence of tooth abnormalities in individuals with Richieri-Costa-Pereira syndrome.

Material and Methods: 13 individuals registered at the Hospital for Rehabilitation of Craniofacial Anomalies – University of São Paulo (HRAC-USP), Bauru, Brazil, with Richieri-Costa-Pereira syndrome, of both genders, Caucasoid, aged more than eight years and with at least one panoramic radiograph available in the hospital files. The tooth abnormalities were evaluated clinically and radiographically by a single examiner and were classified as hyperplastic, hypoplastic or heterotopic alterations and as alterations of shape, number, position and structure. The enamel alterations were classified by the DDE index and described according to the tooth surface affected. Before data collection, a pilot study was conducted to evaluate the intraexaminer agreement as to the presence of tooth agenesis and supernumerary teeth.

Results: All individuals (100%) presented at least one tooth abnormality, with predominance of hypoplastic disorders, mainly including agenesis of mandibular incisors and second premolars, as well as demarcated creamy-white enamel opacities, primarily affecting the maxillary premolars, followed by mandibular molars, mainly affecting the buccal surface.

Conclusion: Individuals with Richieri-Costa Pereira syndrome present high prevalence of tooth agenesis, especially mandibular incisors and premolars, as well as high frequency of enamel opacities. These findings are compatible with the mandibular cleft observed in all individuals and also reflect the hypoplastic characteristic of the syndrome.

Descriptors: Richieri-Costa-Pereira syndrome. Acrofacial Dysostosis. Robin Sequence. Mandibular Cleft. Tooth abnormality.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Características de indivíduo com síndrome Richieri-Costa-Pereira: microstomia, orelhas com implantação baixa e proeminentes, retromicrognatia, e mandíbula hipoplásica.....	37
Figura 2 -	Palato ogival, fissura palatina, fissura do rebordo alveolar inferior e ausência dos incisivos centrais inferiores em indivíduo com síndrome Richieri-Costa-Pereira.....	37
Figura 3 -	Alterações de extremidades em indivíduo com síndrome Richieri-Costa-Pereira: polegares hipoplásicos e proximalmente posicionados, clinodactilia do quinto dedo, desvio radial das mãos, primeiro metacarpo e primeira falange hipoplásicos, deslocamento da parte distal das tibias e pé torto.....	37
Figura 4 -	Vista intrabucal de indivíduo com atresia maxilar e mandibular severa, causando apinhamento dentário generalizado.....	55
Figura 5 -	Distribuição das alterações dentárias hipoplasiantes na amostra estudada.....	56
Figura 6 -	Distribuição das alterações dentárias hiperplasiantes na amostra estudada.....	56
Figura 7 -	Agenesia de incisivos centrais, laterais e segundo pré-molar esquerdo inferiores em indivíduo com Síndrome Richieri-Costa-Pereira (SRCP)...	58
Figura 8 -	Distribuição de tipos dentários afetados pela agenesia.....	59

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Idade, gênero e distribuição de disgenesias dentárias por indivíduo.....	57
Tabela 2 -	Distribuição de disgenesias dentárias de número por indivíduo.....	58
Tabela 3 -	Distribuição de disgenesias dentárias de forma por indivíduo.....	60
Tabela 4 -	Distribuição de disgenesias dentárias de estrutura por indivíduo.....	61

LISTA DE ABREVIATURAS

SRCP	Síndrome Richieri-Costa Pereira
SR	Sequência de Robin
SRI	Sequência de Robin Isolada
F	Feminino
M	Masculino
V	Face Vestibular
M	Face Mesial
O	Face Oclusal
I	Face Incisal
P	Face Palatina
Dem	Demarcada
Dif	Difusa

LISTA DE SIGLAS

USP	Universidade de São Paulo
HRAC	Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais
UEP	Unidade de Ensino e Pesquisa (Unidade do HRAC)
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa - HRAC
DDE	Defeitos de Desenvolvimento do Esmalte

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	29
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	33
3	OBJETIVO.....	41
4	MATERIAL E MÉTODOS.....	45
4.1	Seleção da Amostra.....	47
4.2	Disgenesias dentárias.....	47
4.3	Erro do método.....	50
4.4	Análise dos resultados.....	51
5	RESULTADOS.....	53
5.1	Disgenesias de número.....	57
5.2	Disgenesias de forma.....	59
5.3	Disgenesias de estrutura.....	60
6	DISCUSSÃO.....	63
7	CONCLUSÕES.....	75
8	REFERÊNCIAS.....	79
	ANEXOS.....	85

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

As anomalias dentárias incluem variações no número, forma e tamanho, bem como defeitos estruturais dos tecidos dentários duros. Apesar de não constituírem qualquer comprometimento vital à saúde do indivíduo, na sociedade moderna elas podem ser esteticamente desagradáveis e afetar a qualidade de vida. Além disto, podem ser sinais diagnósticos valiosos de síndromes e outras doenças. Relatos anteriores associam a genética das anomalias dentárias a alterações congênitas (Thesleff 2006).

Essa relação pode ser reforçada quando se pensa em síndromes que envolvem alteração na anatomia da face, cujo desenvolvimento ocorre em períodos similares ao odontológico. A síndrome Richieri-Costa-Pereira apresenta comprometimento do terço inferior da face, podendo esse aspecto constituir um desafio a ser pesquisado.

Poucos trabalhos foram encontrados na literatura sobre a síndrome Richieri-Costa-Pereira, sendo notavelmente escassos na área de odontologia. A maioria das publicações disponíveis restringe-se a relatos de casos (Richieri-Costa e Pereira 1992, 1993, Richieri-Costa e Brandão-Almeida 1997, Guion-Almeida e Richieri Costa 1998, Walter-Nicolet et al 1999, Golbert et al 2007, Graziadio et al 2009, Favaro et al 2010) e trabalhos nas áreas de genética (Ferreira de Lima et al 2003) e otorrinolaringologia (Tabith Junior e Bento-Gonçalves 1996, 2003, Vendramini, Netto e Tabith Junior 2004). Até o momento, não foram abordadas as características dentárias desses indivíduos.

Isto evidencia a necessidade de estudos para investigar as características bucais na síndrome Richieri-Costa-Pereira, cujos resultados poderiam fornecer informações úteis para auxiliar o diagnóstico de indivíduos com suspeita desta síndrome.

REVISÃO DE LITERATURA

2 REVISÃO DE LITERATURA

A síndrome Richieri-Costa-Pereira (SRCP) é um distúrbio recessivo autossômico raro, afetando principalmente a face, esqueleto axial e laringe (Richieri-Costa e Pereira 1992, Tabith Junior e Bento-Gonçalves 1996, Guion-Almeida e Richieri-Costa 1998, Johns Hopkins University 2004, Golbert et al 2007, Favaro et al 2010). Os principais sinais clínicos observados nesta condição são baixa estatura, sequência de Robin (SR), fissura mandibular e anomalias de membros (Richieri-Costa e Pereira 1992).

Geralmente, no período neonatal, verifica-se significativa dificuldade respiratória e alimentar nestes indivíduos, ocasionadas principalmente pela micrognatia e glossoptose (Figuerola et al 1991), o que tem levado a protocolos diferentes de tratamento precoce de acordo com a severidade dos distúrbios respiratórios, podendo incluir tratamento postural, intubação nasofaríngea, glossopexia, distração osteogênica e traqueostomia (Marques et al 2005, Evans et al 2006). As dificuldades funcionais, em especial as respiratórias, melhoram progressivamente com a idade como consequência do crescimento mandibular, que amplia as vias aéreas, embora a mandíbula permaneça reduzida.

A sequência de Robin pode manifestar-se isoladamente (SRI) ou associada a outras síndromes, o que acontece em aproximadamente 40,3% dos casos (Marques, Sousa e Carneiro 2001).

Um estudo realizado no HRAC-USP, envolvendo 159 crianças com SR, relacionou as síndromes clínicas mais frequentes associadas a esta anomalia (Marques et al 2001): síndrome de Stickler, mais comumente encontrada segundo Evans et al (2006), síndrome velocardiofacial, síndrome de Treacher Collins, síndrome de Moebius, espectro óculo-aurículo-vertebral, síndrome de Nager, sequência de Robin associada a outras malformações ou problemas neurológicos e síndrome Richieri-Costa-Pereira.

A síndrome Richieri-Costa-Pereira foi inicialmente descrita no Brasil em 1992 por Richieri-Costa e Pereira, recebendo o nome dos seus descobridores. Outros casos brasileiros (Richieri-Costa e Pereira 1993, Tabith Junior e Bento-Gonçalves 1996, Richieri-Costa e Brandão-Almeida 1997, Guion-Almeida e Richieri-Costa 1998, Tabith Junior e Bento-Gonçalves 2003, Vendramini, Netto e Tabith Junior 2004, Golbert et al 2007, Graziadio et al 2009, Favaro et al 2010) e de outros países (Walter-Nicolet et al 1999) têm sido relatados.

Além dos principais sinais clínicos previamente citados, outras características são observadas nestes indivíduos, incluindo alterações na cabeça e pescoço (retromicrognatia, orelhas com implantação baixas e proeminentes, nariz proeminente, microstomia, palato ogival, fissura palatina, úvula bífida, fissura do rebordo alveolar inferior, ausência dos incisivos centrais inferiores e mandíbula hipoplásica), laringe (laringe curta e redonda, epiglote ausente ou anormal, pregas ariepiglóticas anormais e voz anormal) (Tabith Junior e Bento-Gonçalves 1996, 2003), membros (rádio hipoplásico; mãos: polegares hipoplásicos e proximalmente posicionados, clinodactilia do quinto dedo, desvio radial das mãos, primeiro metacarpo hipoplásico e primeira falange hipoplásica; deslocamento da parte distal das tíbias e pé torto) (Johns Hopkins University 2004, Favaro et al 2010). A polidactilia pré-axial de artelho (dos háluces) foi relatada pela primeira vez nesta síndrome por Guion-Almeida e Richieri-Costa em 1998, que observaram que o envolvimento dos membros pode variar de hipoplasias de rádio e ulna e de tíbia e fíbula até a duplicação de primeiros artelhos. A presença de háluces hipoplásicos e curtos também foi descrita por Graziadio et al (2009) e Favaro et al (2010) (Figuras 1 a 3).

Figura 1 - Características de indivíduo com síndrome Richieri-Costa-Pereira: microstomia, orelhas com implantação baixa e proeminentes, retromicrognatia, e mandíbula hipoplásica.

Figura 2 - Palato ogival, fissura palatina, fissura do rebordo alveolar inferior e ausência dos incisivos centrais inferiores em indivíduo com síndrome Richieri-Costa-Pereira.

Figura 3 - Alterações de extremidades em indivíduo com síndrome Richieri-Costa-Pereira: polegares hipoplásicos e proximalmente posicionados, clinodactilia do quinto dedo, desvio radial das mãos, primeiro metacarpo e primeira falange hipoplásicos, deslocamento da parte distal das tibias e pé torto.

Poucos indivíduos apresentam hipoplasia clavicular. Golbert et al, em 2007, descreveram um caso de uma menina que apresentava hipoplasia clavicular, subluxação do quadril com displasia acetabular e encurtamento mesomélico dos membros como mais uma característica encontrada em afetados por esta síndrome. O encurtamento mesomélico também foi descrito nos membros inferiores por Graziadio et al (2009) e membros superiores e inferiores por Favaro et al (2010).

Favaro et al (2010), em um estudo em indivíduos brasileiros, relataram predileção pelo gênero feminino (1,8:1). Entretanto, quando os autores re-analisaram os dados incluindo os casos de óbito, a proporção entre gênero feminino e masculino diminuiu para 1,3:1. Este achado ilustra a severidade da doença, principalmente no gênero masculino, indicando que o gene relacionado à síndrome não é subletal. Este estudo, assim como o de Walter-Nicolet et al (1999), demonstraram também alta frequência de obstrução respiratória e dificuldades na alimentação durante a infância, indicando a necessidade de cuidados especiais para estes indivíduos, principalmente nos primeiros anos de vida.

Estudos demonstram que os sujeitos afetados apresentam desenvolvimento neurológico normal (Richieri-Costa e Pereira 1992, 1993, Tabith Junior e Bento-Gonçalves 1996, Richieri-Costa e Brandão-Almeida 1997, Walter-Nicolet et al 1999, Graziadio et al 2009). Entretanto, outros estudos demonstraram que a deficiência no aprendizado destes indivíduos é um achado comum, devido a um atraso neuropsicológico no desenvolvimento, além de distúrbios de linguagem (Guion-Almeida e Richieri-Costa 1998, Favaro et al 2010), com hipernasalidade (Graziadio et al 2009).

Achados audiológicos de nove brasileiros afetados com a síndrome Richieri-Costa-Pereira foram descritos em 2004 por Vendramini, Netto e Tabith Junior, que observaram perda auditiva condutiva (66,7%) nestes indivíduos, sugerindo a necessidade de investigações

audiológicas mais detalhadas para investigar se este tipo de defeito auditivo realmente pertence ao espectro fenotípico desta condição.

A síndrome Richieri-Costa-Pereira foi constatada em residentes em uma área restrita do sul do estado de São Paulo e tem sido observada quase exclusivamente no Brasil, sugerindo que esta condição representa uma mutação rara com efeito fundador (Richieri-Costa e Pereira 1993). O trabalho realizado por Favaro et al (2010) confirmou este achado, demonstrando que 19 das 25 famílias afetadas pela síndrome incluídas no estudo moravam também no Estado de São Paulo, sendo sete delas (10 indivíduos afetados) em uma região isolada denominada “Vale do Ribeira”, do rio Iguape, reforçando assim a sugestão inicial sobre a síndrome. Este achado possivelmente está relacionado à barreira geográfica desta região, associada com o alto índice de casamentos consanguíneos. Entretanto, os indivíduos estudados por Golbert et al (2007) e Graziadio et al (2009) divergem dos outros, por serem originados de uma região diferente (estado do Rio Grande do Sul), sugerindo que esta síndrome poderia estar presente em mais lugares no Brasil, sendo sub-diagnosticada e sub-relatada, por não se saber ao certo a sua variabilidade fenotípica (Graziadio et al 2009).

O estudo de Favaro et al (2010), mencionado anteriormente, demonstrou também recorrência em irmãos e primos (36%) e consanguinidade (44%), sustentando a hipótese de herança autossômica recessiva.

Richieri-Costa e Brandão-Almeida (1997) observaram que os sobrenomes das famílias de todos os indivíduos afetados eram descendentes de portugueses (Oliveira, Camargo e Silveira) e sugeriram que este traço recessivo autossômico seria bastante raro ou que a mutação original mais provável ocorreria em ancestrais de imigrantes portugueses para o Brasil e por essa razão a síndrome seria identificada somente aqui. Porém, Walter-Nicolet et al, em 1999, descreveram esta síndrome em um recém-nascido francês, do gênero masculino,

nascido de pais consanguíneos, com fissura mandibular, anomalias pré/pós-axial e pé torto, representando provavelmente o primeiro caso não brasileiro.

Um estudo para identificação do gene da síndrome Richieri-Costa-Pereira foi realizado em 2003 por Ferreira de Lima et al, envolvendo quinze famílias brasileiras, utilizando a identidade por descendente como uma hipótese para procurar a localização do gene. Os autores examinaram 497 marcadores polimórficos por análise de linkage e também realizaram o sequenciamento direto de éxons para 10 genes candidatos (PAX9, MSX1, PITX1, DLX5, DLX6, PITX2, TBX4, TBX5, CLIMB2 e FGF8) selecionados com base em sua expressão no desenvolvimento da mandíbula e membros. Entretanto, não foram encontradas evidências para compartilhamento de alelos em qualquer locus testado ou mutações em genes candidatos. Um grande estudo recente (Favaro et al 2010) realizado em 28 indivíduos de 25 famílias brasileiras demonstrou que o gene causador desta síndrome rara ainda permanece desconhecido.

A literatura sobre os achados odontológicos na síndrome Richieri-Costa-Pereira é bastante escassa; alguns autores apenas mencionam agenesia dos incisivos inferiores quando descrevem as características clínicas dos indivíduos afetados (Richieri-Costa e Pereira 1992, Guion-Almeida e Richieri-Costa 1998, Johns Hopkins University 2004, Graziadio et al 2009, Favaro et al 2010).

Com base na literatura consultada, observa-se que poucos estudos abordam especificamente a síndrome Richieri-Costa-Pereira. Nota-se também que até o momento não foram identificadas outras disgenesias dentárias associadas à síndrome.

Este trabalho visa uma ampliação do conhecimento sobre esses aspectos, verificando a ocorrência de disgenesias dentárias em indivíduos com síndrome Richieri-Costa-Pereira, objetivando contribuir para a sua reabilitação e para o avanço das pesquisas nesta área.

OBJETIVO

3 OBJETIVO

O objetivo deste estudo é investigar a prevalência de disgenesias dentárias em indivíduos com síndrome Richieri-Costa-Pereira.

MATERIAL E MÉTODOS

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Seleção da amostra

O estudo foi realizado em indivíduos com a síndrome Richieri-Costa-Pereira, registrados no Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo (HRAC/USP).

Indivíduos com diagnóstico ou suspeita da síndrome foram identificados por busca no banco de dados do HRAC/USP em setembro de 2007, revelando os seguintes números: 24 sujeitos matriculados, sendo a maioria de etnia branca (23 indivíduos), dos quais dois foram a óbito, cinco tinham menos de oito anos de idade, um realizou exodontia total, um apresentava documentação insuficiente e dois abandonaram o tratamento. Desta forma, foi possível a avaliação de 13 indivíduos com mais de oito anos de idade e com radiografias panorâmicas disponíveis no arquivo do Setor de Radiologia Odontológica do HRAC/USP para avaliação da presença de disgenesias dentárias. Os dentes foram registrados como congenitamente ausentes quando nenhum vestígio foi encontrado nas radiografias, confirmando nos registros de tratamento que o dente não tinha sido extraído e também analisando outras radiografias quando disponíveis. Destes 13 indivíduos, nove eram do gênero feminino (69,2%) e quatro do masculino (30,8%), todos de etnia branca, e a maioria já havia sido submetida a tratamento ortodôntico e cirúrgico.

4.2 Disgenesias dentárias

Para avaliação da presença de disgenesias dentárias, os sujeitos da pesquisa foram submetidos a exame clínico com auxílio de espátula de madeira, espelho bucal e sonda

exploradora, de acordo com a necessidade, sob luz artificial (do refletor do equipamento odontológico), por uma única examinadora treinada para este tipo de exame. As disgenesias dentárias foram classificadas conforme descrito a seguir.

De acordo com a classificação de Damante et al (2009), foram classificadas como alterações hiperplasiantes, hipoplasiantes e heterotópicas. As alterações hiperplasiantes são caracterizadas pelo aumento do número de dentes ou pelo aumento dos componentes teciduais, com alterações estruturais, morfológicas e/ou funcionais, e compreendem os dentes supranumerários, dentes natais e neonatais, raízes supranumerárias, cúspides supranumerárias, pérola de esmalte, fusão dentária, geminação dentária, condescência dentária, macrodontia e taurodontismo. São alterações hipoplasiantes aquelas caracterizadas pela diminuição do número ou pelo desenvolvimento incompleto dos dentes, com alterações estruturais, morfológicas e/ou funcionais: microdontia, agenesias dentárias (anodontia e anodontia parcial ou hipodontia), hipoplasias do esmalte (adquirida: opacidades do esmalte, dentes de Turner, hipoplasia do esmalte de causa sistêmica, fluorose dentária; congênita: incisivos de Hutchinson, molares em amora; hereditárias, por exemplo, amelogênese imperfeita), hipoplasias dentinárias (dentinogênese imperfeita, displasia dentinária), odontodisplasia regional (odontogênese imperfeita). As alterações heterotópicas são caracterizadas pela erupção 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, incluindo vestibulo e língua-versão, giroversão, transposição dentária, transmigração dentária, dilaceração dentária, “dens in dente” (dente invaginado) e dentes retidos (não irrompidos).

Além disto, seguindo a classificação de Cawson e Odell (2002), relacionada à morfologia terminal, as disgenesias dentárias também foram descritas como alterações de forma (macrodontia, microdontia, dilaceração, fusão, condescência, taurodontismo, perola de esmalte, “dens in dente”, geminação), número (anodontia, hipodontia, oligodontia,

hiperdontia-supranumerários), posição (desordens de erupção) e estrutura (defeitos de esmalte e dentina). Estas duas classificações distintas foram combinadas para permitir melhor visualização do tipo de defeito e sua natureza, a fim de verificar se havia predominância de alterações compatíveis com a característica hipoplasiante da síndrome.

As alterações de esmalte foram ainda classificadas pelo índice de Defeitos de Desenvolvimento do Esmalte - DDE (Commission on Oral Health, Research and Epidemiology 1982), que considera:

- Hipoplasia: defeito quantitativo do esmalte visível e morfológicamente identificado pelo envolvimento da superfície do esmalte (defeito externo) e associado com a redução de sua espessura;
- Opacidade: defeito qualitativo no esmalte identificado visivelmente como uma anormalidade em sua translucidez. Pode aparecer na coloração branco-creme ou amarelo-marrom. Em todos os casos, a superfície do esmalte sofre apenas alteração de coloração e sua espessura permanece normal, exceto nos casos em que a opacidade aparece associada com hipoplasia;
- Combinação dos defeitos: presença conjunta de opacidade e hipoplasia.

Essas alterações de esmalte dentário foram descritas também com relação à face dentária afetada.

Indivíduos previamente submetidos a tratamento ortodôntico foram avaliados apenas para análise das disgenesias de forma e número, considerando que as disgenesias de posição e estrutura são influenciadas pelo uso de aparelhos ortodônticos.

O número de dentes presentes clínica e radiograficamente foi registrado. A ocorrência de agenesias dentárias foi avaliada clínica e radiograficamente, pela análise de radiografias panorâmicas dos sujeitos obtidas dos arquivos do HRAC/USP. Foram considerados todos os dentes com exceção dos terceiros molares. Em caso de dúvida, a

história de extrações dentárias foi investigada por análise do prontuário e discussão com os pais e indivíduo afetado.

Os dados foram anotados pela própria examinadora em um formulário especificamente elaborado para o estudo, que continha os dados de identificação dos sujeitos estudados (Anexo 1), de maneira descritiva, a fim de permitir avaliação detalhada dos resultados.

Previamente, de acordo com a Resolução n. 196 de 10 de outubro de 1996 do Conselho Nacional de Saúde, este estudo foi revisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HRAC/USP (Anexo 2) e os indivíduos estudados ou, quando menores de idade, os pais (ou responsáveis) assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 3), após serem orientados, verbalmente, sobre os objetivos do estudo e lerem também, por escrito, a informação sobre a pesquisa, concordando com a participação no estudo.

Este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi obrigatório para todos os participantes da avaliação, atendendo as necessidades do pesquisador e dos indivíduos ou responsáveis pelas crianças envolvidas no estudo, no sentido de esclarecer sobre o objetivo da avaliação, a ética na condução das informações obtidas, o possível desligamento e a gratuidade dos atendimentos rotineiros do hospital e a responsabilidade do pesquisador quanto ao sujeito da pesquisa e aos dados obtidos.

4.3 Erro do método

A concordância intra-examinador, quanto à presença de agenesias dentárias e dentes supranumerários, foi determinada por reavaliação das 13 radiografias panorâmicas, aleatoriamente selecionadas, após um intervalo mínimo de duas semanas e a confiabilidade do método, foi testada por meio do Teste de Kappa, cujo valor foi igual a 0,87.

4.4 Análise dos resultados

A prevalência de disgenesias dentárias foi avaliada por estatística descritiva.

RESULTADOS

5 RESULTADOS

Os 13 indivíduos (nove do gênero feminino) apresentaram idade média de 18 anos e 4 meses (variação 8a4m - 28a5m), com um total de 260 dentes. Durante o exame clínico observou-se que a maioria dos indivíduos apresentava atresia maxilar e mandibular severa, causando apinhamento dentário generalizado (Figura 4) e impedindo a análise confiável de alterações de posição. Por este motivo, a avaliação de disgenesias de posição (heterotópicas) foi excluída do estudo.

Figura 4 - Vista intrabucal de indivíduo com atresia maxilar e mandibular severa, causando apinhamento dentário generalizado.

Todos os indivíduos (100%) apresentavam pelo menos uma disgenesia dentária, variando de quatro a 22 disgenesias por sujeito, somando 125 disgenesias, sendo 121 (96,8%) hipoplasiantes e quatro (3,2%) hiperplasiantes (Figuras 5 a 6). A maioria apresentava, além da fissura mandibular, a fissura palatina (61,5% / n=8), sendo a mais frequente a fissura pós-forame incompleta (87,5% / n=7) (Tabela 1).

Figura 5 - Distribuição das alterações dentárias hipoplasiantes na amostra estudada.

Nota: Os números correspondem aos dentes afetados: 47=segundo molar inferior direito permanente, 16=primeiro molar superior direito permanente, 23=canino superior esquerdo permanente, 22=incisivo lateral superior esquerdo permanente.

Figura 6 - Distribuição das alterações dentárias hiperplasiantes na amostra estudada.

Tabela 1 - Idade, gênero e distribuição de disgenesias dentárias por indivíduo.

Indivíduo	Idade (anos)	Gênero	Número de dentes	Presença de fissura palatina	Disgenesias
1	27a3m	F	21	Pós-forame incompleta (úvula e palato mole)	7
2	26a2m	F	23	Pós-forame completa	5
3	28a5m	M	18	Não	7
4	22a1m	F	21	Pós-forame incompleta (úvula e palato mole)	7
5	19a	F	22	Pós-forame incompleta (úvula, palato mole e duro parcial)	7
6	19a3m	F	21	Pós-forame incompleta (úvula)	7
7	18a7m	F	22	Pós-forame incompleta (úvula, palato mole e duro parcial)	5
8	17a	F	18	Não	10
9	15a9m	M	21	Não	22
10	16a3m	M	21	Não	21
11	12a4m	M	14	Não	13
12	9a3m	F	22	Pós-forame incompleta (úvula e palato mole parcial)	10
13	8a4m	F	16	Pós-forame incompleta (úvula e palato mole parcial)	4

F=Feminino; M=Masculino; a=anos; m=meses

5.1 Disgenesias de número

Foram observadas 82 alterações (65,6%), principalmente agenesias dentárias (n=81), causando ausência congênita principalmente de incisivos centrais e laterais inferiores (Figura 7) e segundos pré-molares inferiores, conforme demonstrado na Tabela 2 e Figura 8.

Figura 7 - Agenesia de incisivos centrais, laterais e segundo pré-molar esquerdo inferiores em indivíduo com Síndrome Richieri-Costa-Pereira (SRCP).

Tabela 2 - Distribuição de disgenesias dentárias de número por indivíduo.

Indivíduo		Dentes congenitamente ausentes							
1	12	22	31	35	41	42	45		
2	31	32	35	41	42				
3	12	22	31	32	35	41	42		
4	31	32	35	37	41	42	45		
5	31	32	35	41	45				
6	31	32	33	41	42	45			
7	22	31	35	41	45				
8	41	42	45						
9*	31	32	33	34	35	41	42	43	45
10	31	32	35	41	42	43	45		
11	31	32	33	37	41	42	43	47	
12	12	22	31	32	35	41	42	45	
13	71	81	82	85					

* Além das agenesias, este indivíduo apresentou também um dente supranumerário

Nota: Os números correspondem aos dentes afetados: 12=incisivo lateral superior direito permanente, 22=incisivo lateral superior esquerdo permanente, 31=incisivo central inferior esquerdo permanente, 32= incisivo lateral inferior esquerdo permanente, 33= canino inferior esquerdo permanente, 34=primeiro pré-molar inferior esquerdo permanente, 35=segundo pré-molar inferior esquerdo permanente, 37=segundo molar inferior esquerdo permanente, 41=incisivo central inferior direito permanente, 42=incisivo lateral inferior direito permanente, 43=canino inferior direito permanente, 45=segundo pré-molar inferior direito permanente, 47=segundo molar inferior direito permanente, 71=incisivo central inferior esquerdo decíduo, 81=incisivo central inferior direito decíduo, 82=incisivo lateral inferior direito decíduo, 85=segundo molar inferior direito decíduo.

Figura 8 - Distribuição de tipos dentários afetados pela agenesis.

Foi observado apenas um dente supranumerário, entre o incisivo lateral e o canino superior esquerdo.

Agenesias dentárias foram observadas em 100% dos indivíduos. O número médio de agenesias dentárias por sujeito foi 6,23, variando de três a nove dentes congenitamente ausentes.

5.2 Disgenesias de forma

Foram observadas somente em 5/260 dentes (1,9%), afetando 4% dos indivíduos, conforme detalhado na Tabela 3.

Tabela 3 - Distribuição de disgenesias dentárias de forma por indivíduo.

Indivíduo	Disgenesias de forma	
5	Dente conóide do 42	Raiz fusionada do 47
6	Microdontia do 35	
9	Tubérculo de Carabelli na palatina do 16	Anomalia de forma do 23

Nota: Os números correspondem aos dentes: 16=primeiro molar superior direito permanente, 23=canino superior esquerdo permanente, 35=segundo pré-molar inferior esquerdo permanente, 42=incisivo lateral inferior direito permanente, 47=segundo molar inferior direito permanente.

5.3 Disgenesias de estrutura

Foram observadas em 37/135 dentes, incluindo 31 opacidades de esmalte (81,6%) e sete hipoplasias de esmalte (18,4%), somando desta forma 38 disgenesias de estrutura (30,4%) devido à presença de opacidade em ambas as faces V e P de um único dente em um dos indivíduos, conforme demonstrado na Tabela 4. Todas as hipoplasias de esmalte (n=7) eram do tipo ausência de esmalte, encontradas somente em um sujeito, afetando todo o hemiarco superior direito.

Todas as opacidades apresentavam coloração branco-creme. Sete (22,6%) eram difusas e 24 (77,4%) eram demarcadas, apresentando as seguintes características:

- Com relação à dentição, 29 afetavam dentes permanentes (93,5%);
- Com relação às faces, 19 afetavam faces vestibulares (61,3%), oito faces oclusais (25,8%), duas faces mesiais (6,5%), uma face incisal (3,2%) e uma face palatina (3,2%);
- Com relação aos dentes, nove afetavam pré-molares superiores (29%), cinco molares inferiores (16%), cinco incisivos centrais superiores (16%), três molares superiores (9,7%), três caninos superiores (9,7%), dois incisivos laterais superiores (6,5%), dois pré-molares inferiores (6,5%) e dois caninos superiores decíduos (6,5%).

A distribuição das disgenesias de estrutura por indivíduo é apresentada na Tabela 4.

Tabela 4 - Distribuição de disgenesias dentárias de estrutura por indivíduo.

Indivíduo		Disgenesias de estrutura													
8*	V do 11	V do 12	V do 13	V do 14	V do 15	V do 16	V do 17								
9	Dem 11 (V)	Dem 12 (V)	Dem 13 (V)	Dem 14 (V)	Dif 15 (M)	Dem 21 (V)	Dif 24 (V)	Dif 24 (P)	Dif 25 (O)	Dem 45 (M)					
10	Dem 13 (V)	Dem 14 (V)	Dem 16 (V)	Dem 21 (V)	Dem 22 (V)	Dem 23 (I)	Dem 25 (O)	Dif 26 (V)	Dif 27 (V)	Dem 36 (O)	Dem 37 (O)	Dem 44 (O)	Dem 46 (O)	Dem 47 (O)	
11	Dif 53 (V)	Dem 63 (V)	Dem 14 (V)	Dem 24 (V)	Dem 46 (O)										
12	Dem 11 (V)	Dem 21 (V)													

* Todas as as alterações deste indivíduo eram hipoplasias, os demais sujeitos apresentavam apenas opacidades

Dem= Demarcada; **Dif**=Difusa. As letras entre parênteses indicam a face afetada: **V**=Vestibular; **P**=Palatina; **M**=Mesial; **I**=Incisal; **O**=Oclusal

Os números da tabela correspondem aos dentes: 11=incisivo central superior direito permanente, 12=incisivo lateral superior direito permanente, 13=canino superior direito permanente, 14=primeiro pré-molar superior direito permanente, 15=segundo pré-molar superior direito permanente, 16=primeiro molar superior direito permanente, 17=segundo molar superior direito permanente, 21=incisivo central superior esquerdo permanente, 22=incisivo lateral superior esquerdo permanente, 23=canino superior esquerdo permanente, 24=primeiro pré-molar superior esquerdo permanente, 25=segundo pré-molar superior esquerdo permanente, 26=primeiro molar superior esquerdo permanente, 27=segundo molar superior esquerdo permanente, 36=primeiro molar inferior esquerdo permanente, 37=segundo molar inferior esquerdo permanente, 44=primeiro pré-molar inferior direito permanente, 45=segundo pré-molar inferior direito permanente, 46=primeiro molar inferior direito permanente, 47=segundo molar inferior direito permanente, 53=canino superior direito decíduo, 63=canino superior esquerdo decíduo.

DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

Dos 24 indivíduos matriculados no HRAC/USP com síndrome Richieri-Costa-Pereira, foram avaliados apenas 13, acima de oito anos de idade, para avaliação da presença de disgenesias dentárias, por se tratar de uma síndrome rara e ter a limitação do número da amostra, assim como um reduzido número de relatos na literatura para estabelecer correlação. A grande maioria apresenta relatos de apenas um caso (Richieri-Costa e Brandão-Almeida 1997, Guion-Almeida e Richieri-Costa 1998, Walter-Nicolet et al 1999, Golbert et al 2007, Graziadio et al 2009), dois (Richieri-Costa e Pereira 1993), cinco casos (Richieri-Costa e Pereira 1992) ou uma visão global de casos brasileiros, numa abordagem mais recente de Favaro et al (2010), em que conseguiram concentrar uma amostra maior, pelo fato de incluírem casos previamente publicados.

Dos 13 indivíduos avaliados, nove eram do gênero feminino (69,2%) e quatro do masculino (30,8%), assemelhando-se ao percentual encontrado no trabalho de Favaro et al (2010) (64,3% e 35,7%, respectivamente), realizado na mesma instituição (HRAC/USP), porém com um número maior de indivíduos.

A maioria dos trabalhos existentes na literatura demonstra também uma maior ocorrência dessa síndrome no gênero feminino (Richieri-Costa e Pereira 1992, Richieri-Costa e Brandão-Almeida 1997, Ferreira de Lima et al 2003, Golbert et al 2007, Graziadio et al 2009 e Favaro et al 2010), embora existam relatos de casos de indivíduos do gênero masculino (Richieri-Costa e Pereira 1993, Guion-Almeida e Richieri-Costa 1998 e Walter-Nicolet et al 1999). Segundo Richieri-Costa e Pereira (1993), essa menor proporção de homens com a síndrome, inicialmente observada, poderia ser um viés devido à pequena amostra de indivíduos e ao fato de que a maior parte do gênero masculino afetado, relatados previamente, já havia falecido, sugerindo uma condição recessiva subletal. Entretanto,

posteriormente, Favaro et al (2010) observaram também um maior número de indivíduos com a SRCP do gênero masculino falecidos e, devido a isso, uma maior predileção pelo gênero feminino (1.8F:1M), mas quando consideraram todos os indivíduos afetados nas famílias, incluindo aqueles que morreram antes da assistência médica, a proporção diminuiu para 1.3F:1M, ilustrando a severidade da doença e reforçando que o gene causador não é subletal. O fenótipo dos indivíduos afetados é invariável com relação aos campos de desenvolvimento envolvidos.

A maioria das disgenesias dentárias, também denominadas anomalias dentárias ou malformações dentárias, são distúrbios no desenvolvimento ou crescimento das estruturas dentárias, tendo como resultado final um dente diferente do normal (Damante et al 2009). Ocorrem entre a sexta e oitava semana de vida intrauterina devido à transformação de estruturas embrionárias importantes neste período, como o saco dentário, papila dentária e órgão dentário, que no processo de histodiferenciação darão origem à formação do esmalte, dentina e cemento. A odontogênese é o processo de formação do dente, o qual é contínuo, se inicia com a formação da coroa e termina com a formação da raiz, e a capacidade de formação da dentina continua durante toda a vida do dente (Sosa et al 2006). Essas alterações podem estar relacionadas com a forma, tamanho, número, posição, constituição e/ou função dos dentes. Para facilitar a compreensão foram adotadas duas classificações, uma relacionada à morfologia terminal: alteração de forma, número, estrutura ou posição; e outra relacionada ao aumento, diminuição ou alteração de posição dos dentes ou dos tecidos que o compõe: hiperplasiantes, hipoplasiantes e heterotópicas. Estas classificações se completam e foram selecionadas por serem as mais adequadas e didáticas, permitindo melhor visualização do tipo de disgenesia dentária.

Neste estudo também foi utilizado o índice DDE, proposto pela Commission on Oral Health, Research and Epidemiology (1982), por ser uma classificação internacionalmente

aceita e bem definida. Nesse índice, utiliza-se como critério a descrição da lesão (número, tipo e localização), o que permite coletar dados sobre vários defeitos em um dente em particular, partes de um dente, ou um grupo de dentes (Commission on Oral Health, Research and Epidemiology 1982).

Comparações diretas sobre a ocorrência de disgenesias dentárias com outros estudos foram impossíveis devido à escassez de trabalhos encontrados na literatura sobre a síndrome Richieri-Costa-Pereira, principalmente na área de odontologia, uma vez que a maioria das publicações disponíveis restringe-se a relatos de casos (Richieri-Costa e Pereira 1992, 1993, Richieri-Costa e Brandão-Almeida 1997, Guion-Almeida e Richieri Costa 1998, Walter-Nicolet et al 1999, Golbert et al 2007, Graziadio et al 2009 e Favaro et al 2010) e trabalhos nas áreas de genética (Ferreira de Lima et al 2003) e otorrinolaringologia (Tabith Junior e Bento-Gonçalves 1996, 2003 e Vendramini, Netto e Tabith Junior 2004).

Disgenesias dentárias foram observadas em todos os sujeitos avaliados (100%), variando de quatro a 22 disgenesias por indivíduo, indicando assim uma frequência bastante alta, com predominância de alterações hipoplasiantes. Este resultado assemelha-se aos encontrados por Dalben, Richieri-Costa e Taveira (2008a, 2008b) em indivíduos com síndromes G/BBB e velocardiofacial, nas quais embora não na totalidade da amostra, foi observado um alto percentual de disgenesias dentárias e predomínio de alterações hipoplasiantes.

Segundo Thesleff (2006), apesar das disgenesias dentárias serem principalmente causadas por mutações gênicas, os fatores ambientais também podem desempenhar um papel como fatores etiológicos. Isto afeta somente os dentes permanentes, que se desenvolvem no período pós-natal.

Todos os indivíduos com SRCP apresentam fissura mandibular, mas alguns trabalhos não relatam presença de fissura palatina nestes sujeitos (Richieri-Costa e Pereira 1992, 1993,

Guion-Almeida e Richieri-Costa 1998, Johns Hopkins University 2004, Golbert et al 2007, Graziadio et al 2009), que foi observada em nosso estudo em 61,5% dos indivíduos, sendo todas do tipo pós-forame e a grande maioria incompleta. De acordo com Chassagne et al (1985), cerca de 70% dos casos de sequência de Robin isolada (SRI) também apresentam fissura de palato, porém, Favaro et al (2010) observaram um percentual de fissura de palato/sequência de Robin mais elevado (78,5%) nas pessoas com SRCP. Trabalhos existentes na literatura sobre SRCP abordam a presença de fissura palatina nos indivíduos, porém não classificam o tipo de fissura encontrada (Richieri-Costa e Pereira 1992, Richieri-Costa e Brandão-Almeida 1997, Favaro et al 2010) e somente Walter-Nicolet et al (1999) relataram, pela primeira vez, a presença de fissura mediana leve do lábio superior em uma criança com a síndrome no norte da França.

As alterações de número foram as disgenesias dentárias mais frequentemente observadas neste estudo (65,6%). Dentre essas alterações notou-se um número muito expressivo de agenesias dentárias e somente um caso de dente supranumerário. A baixa ocorrência de supranumerários verificada nesta pesquisa encontra-se de acordo com Thesleff (2006), que menciona que dentes supranumerários são muito menos comuns que agenesias dentárias. Comparativamente, um estudo em indivíduos com sequência de Robin isolada não encontrou dentes supranumerários (Yamamoto 2003), enquanto em indivíduos com síndrome de Opitz G/BBB foram observados dentes supranumerários em 33,33% (Dalben, Richieri-Costa e Taveira 2008a).

Segundo Thesleff (2006) a hipodontia, ou agenesia dentária, é uma anomalia comum, de herança autossômica dominante, mas os genes envolvidos ainda não foram identificados. Ocorre de muitas formas diferentes e é frequentemente observada em indivíduos com fissura de lábio e palato e é também vista como uma característica das síndromes de malformação. A

prevalência varia em várias investigações e difere como resultado da diferença de método, de amostragem, do exame, da distribuição etária e da raça.

De acordo com Thesleff (2006), um ou mais dentes permanentes (excluindo os terceiros molares) estão ausentes em 7 a 9% da população não sindrômica, valores superiores aos relatados em amostras de indivíduos ortodônticos por Silva Meza (2003) e Celikoglu et al (2010), de 2,7% e 4,6% respectivamente, porém similares aos encontrados por Ajami, Shabzendedar e Mehrjerdian (2010), Vahid-Dastjerdi et al (2010), e Chung, Han e Kim (2008). Entretanto, esses valores são muito inferiores comparados a pessoas com síndromes. Em sujeitos com SRCP foram observadas agenesias dentárias em 67%, sendo superior aos estudos relatados na literatura em indivíduos sem síndromes, citados anteriormente, e ao encontrado por Yamamoto (2003) em sujeitos com sequência de Robin isolada (32%). Indivíduos com sequência de Robin isolada (SRI) apresentam uma tríade de anomalias, incluindo micrognatia, glossoptose (retroposição da língua no espaço da bucofaringe) e presença ou não de fissura de palato (Elliott, Studen-Pavlovich e Ranalli 1995), enquanto pessoas com SRCP, além da sequência de Robin, apresentam outro sinal clínico importante: a fissura mandibular (Richieri-Costa e Pereira 1992), o que provavelmente contribuiu para a maior frequência de agenesias dentárias, principalmente na região anterior inferior.

O número médio de agenesias dentárias foi 6,23, variando de três a nove dentes congenitamente ausentes, diferindo do resultado encontrado na literatura em indivíduos não sindrômicos, em que a maioria apresenta um ou dois dentes ausentes, mas raramente três ou mais (Celikoglu et al 2010).

Dos indivíduos avaliados neste estudo, com exceção dos terceiros molares, sete (53,8%) apresentaram agenesia de mais de seis dentes (oligodontia) e seis (46,2%) apresentaram agenesia de menos de seis dentes (hipodontia). Esses resultados apresentam-se muito elevados se comparados às prevalências encontradas em pessoas não sindrômicas, de

0,3% para oligodontia (Celikoglu et al 2010, Vahid-Dastjerdi et al 2010) e 4,3% para hipodontia (Celikoglu et al 2010).

De acordo com Ajami, Shabzendedar e Mehrjerdian (2010) e Thesleff (2006), na maioria dos casos estão ausentes menos de seis dentes excluindo o terceiro molar (hipodontia), e talvez seja a anomalia congênita mais comum em humanos. Investigações têm mostrado que mutações nos genes *AXIN2*, *PAX9* e *MSX1* levam a ausência congênita dos dentes (Thesleff 2006, Cobourne 2007 e Neville et al 2009). Também em casos incluindo fissura de lábio ou palato, a ausência de dentes é mais frequente (Neville et al 2009). Já a oligodontia é muito menos comum do que a hipodontia e pode ser vista como um traço isolado, apesar de ser usualmente associada com outros defeitos congênitos e está ligada também a mutações em *MSX1*, que podem estar associadas com fissura de lábio e palato. Recentemente foram identificadas mutações em *AXIN2* em duas famílias, associadas com oligodontia severa, afetando somente os dentes permanentes (Thesleff 2006). Mutações em *PAX9* parecem afetar os dentes posteriores mais severamente do que mutações em *MSX1*. Uma vez que o *msx1* e *pax9* aparentemente interagem geneticamente, os fenótipos diferentes podem ser causados por diferenças em padrões de expressão de *MSX1* e *PAX1* durante o desenvolvimento dentário. Mutações em *AXIN2*, por outro lado, não afetam os dentes decíduos, mas o desenvolvimento da dentição permanente é severamente comprometido (Thesleff 2006).

Excluindo os terceiros molares, os dentes mais comumente ausentes devido à hipodontia em europeus são o segundo pré-molar inferior, incisivo lateral superior, pré-molares (prevalência de aproximadamente 2%), e o incisivo central inferior (0,2%). A ausência dos caninos, primeiros molares e segundos molares é extremamente rara e está associada com formas severas de oligodontia sindrômica (Symons, Stritzel e Stamation 1993).

A ausência dos incisivos inferiores já havia sido relatada em indivíduos com a SRCP, por Richieri-Costa e Pereira (1992), Guion-Almeida e Richieri-Costa (1998), Johns Hopkins University (2004), Graziadio et al (2009) e Favaro et al (2010), concordando com o presente estudo. Entretanto, a ausência destes dentes em casos com SRCP é bastante influenciada pela presença de fissura mandibular observada em todos os indivíduos na presente amostra, por ser uma das características da síndrome.

Além da agenesia dos incisivos inferiores, neste estudo também foi frequente a agenesia do segundo pré-molar inferior. No trabalho realizado por Ajami, Shabzendedar e Mehrjerdian (2010) a agenesia dos segundos pré-molares inferiores foi a mais comumente observada, seguido dos incisivos laterais superiores, incisivos centrais inferiores e segundos pré-molares superiores. Comparativamente, em sujeitos com SR o dente mais afetado pela agenesia foi o segundo pré-molar superior (Yamamoto 2003). Sabe-se que a calcificação da coroa dos dentes permanentes, exceto os terceiros molares, é iniciada aos três anos de idade e geralmente completada aos seis anos (Nordgarden, Jensen e Storhaug 2002). Em alguns indivíduos pode haver um atraso no desenvolvimento dos pré-molares e suas coroas iniciarem a mineralização tardiamente, podendo, desta forma, resultar em um diagnóstico falso-positivo de agenesia destes dentes nas radiografias. Por isso, não se pode afirmar com certeza que estes dentes estão ausentes abaixo da idade aproximada de nove anos, especialmente entre homens (Ng'ang'a e Ng'ang'a 2001). Wisth, Thunold e Böe (1974) provaram que a prevalência de dentes ausentes é mais alta quando examinados na idade de sete comparado com nove anos de idade. Aos sete anos, 7,1% das crianças tinham dentes ausentes, enquanto dois anos mais tarde, somente 6,6% da mesma amostra foram diagnosticadas com hipodontia. Por esta razão, somente indivíduos acima de oito anos de idade foram incluídas neste estudo.

No presente estudo a agenesia dentária foi mais comum na mandíbula do que na maxila, concordando com estudos prévios de Kirzioglu et al (2005) e Chung, Han e Kim

(2008) e com a alteração mandibular observada na síndrome. Entretanto, Symons, Stritzel e Stamation (1993), Silva Meza (2003), Fekonja (2005), Altug-Atac e Erdem (2007), Peker, Kaya e Darendeliler-Yaman (2009), Celikoglu et al (2010) e Vahid-Dastjerdi et al (2010) relataram que a agenesia dentária é mais comum na maxila do que na mandíbula. Em indivíduos com SR o arco dentário mais afetado também foi a maxila (Yamamoto 2003).

Disgenesias de forma também foram observadas em alguns indivíduos, entretanto em menor frequência e aparentemente sem relação etiológica com a síndrome.

Entre as disgenesias de estrutura, representando 30,4% das disgenesias dentárias deste estudo, observou-se que a opacidade de esmalte foi o defeito mais comum, afetando 37 dentes, sendo 29 em dentes permanentes (93,5%), mais sensíveis a fatores externos durante a morfogênese, uma vez que os dentes decíduos se desenvolvem no período pré-natal e assim permanecem bem protegidos no útero (Thesleff 2006). Hipoplasias do tipo ausência de esmalte foram observadas em sete dentes.

De acordo com Thesleff (2006), as alterações de esmalte podem estar relacionadas à superexpressão de Wnt3, ectodisplasina, edar e folistatina no epitélio dental, que impedem a diferenciação dos ameloblastos. Defeitos na formação de esmalte têm sido relatados também em Shh e msx2 em camundongos knock-out.

Segundo Thesleff (2006), variações suaves na cor e estrutura do esmalte são comuns. Elas são geralmente causadas por fatores ambientais que perturbam a função ameloblástica e a deposição de esmalte. Os dentes permanentes são usualmente afetados, pois se desenvolvem no período pós-natal, sendo mais sensíveis a influências externas prejudiciais durante a morfogênese do que os decíduos, que se desenvolvem no período pré-natal e estão bem protegidos no útero. Influências ambientais, tais como produtos químicos, por exemplo, dioxinas e fluoretos, e medicamentos, incluindo tetraciclinas, afetam a formação de esmalte. Doenças como febre e doenças metabólicas podem também causar hipoplasias de esmalte.

Os problemas funcionais neonatais, relacionados com a dificuldade respiratória e alimentar, são frequentes em indivíduos com SR, em decorrência principalmente da micrognatia e glossoptose (Figuerola et al 1991), o que tem levado a protocolos diferentes de tratamento precoce, na dependência da gravidade da dificuldade respiratória, como tratamento postural, entubação nasofaringeana, glossopexia, distração osteogênica e traqueostomia (Evans et al 2006). Essas intervenções, juntamente com as possíveis ocorrências de fissuras e subsequentes cirurgias, fazem com que o processo reabilitador torne-se mais frequente e severo, principalmente nos primeiros anos de vida (Favaro et al 2010) podendo prolongar o período que o dente fica exposto aos riscos de alterações de esmalte. Isto também pode ocorrer em pessoas com SRCP, considerando a alta ocorrência de complicações respiratórias, à semelhança da SR.

Convém ressaltar que, nesse estudo não foram pesquisados agentes etiológicos, como por exemplo, infecções locais e sistêmicas, fluorose, traumatismos, ou qualquer outro fator de risco para as alterações de esmalte. Entretanto, nestes indivíduos, devido à elevada ocorrência de agenesias e opacidades de esmalte, acredita-se que a contribuição dos fatores genéticos seja provavelmente mais importante do que os fatores ambientais.

CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

Os dados obtidos permitiram concluir que:

- 100% dos indivíduos com síndrome Richieri-Costa-Pereira apresentaram pelo menos quatro disgenesias dentárias. Houve predominância de alterações hipoplasiantes, principalmente representadas por agenesias dentárias dos incisivos e pré-molar inferiores e opacidades de esmalte;
- na avaliação de indivíduos com hipótese diagnóstica da referida síndrome, pode ser útil investigar a ausência destes dentes inferiores, devido à presença de fissura mandibular, e alta frequência de opacidades de esmalte.

REFERÊNCIAS

8 REFERÊNCIAS

- Ajami B, Shabzendedar M, Mehrjerdian M. Prevalence of hypodontia in nine- to fourteen-year-old children who attended the Mashhad School of Dentistry. *Indian J Dent Res.* 2010; 21(4):549-51.
- Altug-Atac AT, Erdem D. Prevalence and distribution of dental anomalies in orthodontic patients. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2007; 131(4):510-514.
- Cawson RA, Odell EW. Disorders of development of the teeth and related tissues. In: Cawson RA, Odell EW. *Cawson's essentials of oral pathology and oral medicine.* 7th ed. London: Churchill Livingstone; 2002. p. 18-35.
- Celikoglu M, Kazanci F, Miloglu O, Oztek O, Kamak H, Ceylan I. Frequency and characteristics of tooth agenesis among an orthodontic patient population. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2010; 15(5):e797-801.
- Chassagne JF, Monin P, Maxant P, Lefèvre JC, Mougenot A, Flot F, Stricker M. La prise en charge du syndrome de Pierre Robin. *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* 1985; 86(3):195-202.
- Chung CJ, Han JH, Kim KH. The pattern and prevalence of hypodontia in Koreans. *Oral Dis.* 2008; 14(7):620-5.
- Cobourne MT. Familial human hypodontia--is it all in the genes? *Br Dent J.* 2007; 203(4):203-8.
- Commission on Oral Health, Research and Epidemiology. An epidemiological index of developmental defects of dental enamel. *Int Dent J.* 1982; 32(2):159-67.
- Dalben GS, Richieri-Costa A, Taveira LAA. Tooth abnormalities and soft tissue alterations in patients with G/BBB syndrome. *Oral Dis.* 2008a; 14(8):747-53.
- Dalben GS, Richieri-Costa A, Taveira LAA. Tooth abnormalities and soft tissue changes in patients with velocardiofacial syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008b; 106(2):e46-51.
- Damante JH, Freitas JAS, Tavano O, Alvares LC. Interpretação radiográfica. In: Alvares LC, Tavano O. *Curso de radiologia em odontologia.* São Paulo: Editora Santos; 2009. p.129-218.

Elliott MA, Studen-Pavlovich DA, Ranalli DN. Prevalence of selected pediatric conditions in children with Pierre Robin sequence. *Pediatr Dent*. 1995; 17(2):106-11.

Evans AK, Rahbar R, Rogers GF, Mulliken JB, Volk MS. Robin sequence: a retrospective review of 115 patients. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2006; 70(6):973-80.

Favaro FP, Zechi-Ceide RM, Alvarez CW, Maximino LP, Antunes LFBB, Richieri-Costa A, et al. Richieri-Costa-Pereira syndrome: a unique acrofacial dysostosis type: an overview of the Brazilian cases. *Am J Med Genet*. 2010; 155A(2):322-31.

Fekonja A. Hypodontia in orthodontically treated children. *Eur J Orthod*. 2005; 27(5):457-60.

Ferreira de Lima RLL, Moretti-Ferreira D, Richieri-Costa A, Murray JC. Identity by descent and candidate gene mapping of Richieri-Costa and Pereira syndrome. *Am J Med Genet*. 2003; 122A(1):56-8.

Figuerola AA, Glupker TJ, Fitz MG, BeGole EA. Mandible, tongue, and airway in Pierre Robin sequence: a longitudinal cephalometric study. *Cleft Palate Craniofac J*. 1991; 28(4):425-34.

Golbert MB, Dewes LO, Philipsen VR, Wachholz RS, Deutschendorf C, Leite JCL. New clinical findings in the Richieri-Costa/Pereira type of acrofacial dysostosis. *Clin Dysmorphol*. 2007; 16(2):85-8.

Graziadio C, Rosa RF, Zen PR, Flores JA, Paskulin GA. Richieri-Costa and Pereira form of acrofacial dysostosis: first description of an adult with mesomelic shortness of the lower limbs. *Am J Med Genet A*. 2009; 149A(12):2886-8.

Guion-Almeida ML, Richieri-Costa A. Autosomal recessive short stature, Robin sequence, cleft mandible, pre/postaxial limb anomalies, and clubfeet: report of a patient with polydactyly of the halluces. *Braz J Dysmorphol Speech Hear Disord*. 1998; 2(1):27-30.

Johns Hopkins University. %268305 Robin sequence with cleft mandible and limb anomalies. In: Johns Hopkins University. OMIM Online Mendelian Inheritance in Man. [homepage in the internet]. Baltimore: Johns Hopkins University; 2004. [update 2004; cited 2004 Mar 02]. Available from: <http://omim.org/entry/268305>

Kirzioglu Z, Kösele Sentut T, Ozay Ertürk MS, Karayilmaz H. Clinical features of hypodontia and associated dental anomalies: a retrospective study. *Oral Dis*. 2005; 11(6):399-404.

Marques IL, Sousa TV, Carneiro AF. Large experience with infants with Robin sequence: a prospective study on 159 cases. In: Lilja J, editor. Transactions 9th International Congress on Cleft Palate and Related Craniofacial Anomalies; 2001 25-29 June; Goteborg, Sweden. Goteborg: s.n.; 2001. p. 81-7.

Marques IL, Sousa TV, Carneiro AF, Barbieri MA, Bettiol H, Gutierrez MR. Clinical experience with infants with Robin Sequence: a prospective study. *Cleft Palate Craniofac J*. 2001; 38(2):171-8.

Marques IL, Sousa TV, Carneiro AF, Peres SP, Barbieri MA, Bettiol H. Robin sequence: a single treatment protocol. *J Pediatr*. 2005; 81(1):14-22.

Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. Oral and maxillofacial pathology. 3rd. ed. Philadelphia: WB Saunders; 2009. p. 77-82.

Ng'ang'a RN, Ng'ang'a PM. Hypodontia of permanent teeth in a Kenyan population. *East Afr Med J*. 2001; 78(4):200-3.

Nordgarden H, Jensen JL, Storhaug K. Reported prevalence of congenitally missing teeth in two Norwegian counties. *Community Dent Health*. 2002; 19(4):258-61.

Peker I, Kaya E, Darendeliler-Yaman S. Clinic and radiographical evaluation of non-syndromic hypodontia and hyperdontia in permanent dentition. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2009; 14(8):e393-7.

Richieri-Costa A, Brandão-Almeida IL. Short stature, Robin sequence, cleft mandible, pré/postaxial hand anomalies and clubfoot: another affected Brazilian patient born to consanguineous parents. *Am J Med Genet*. 1997; 71(2):233-5.

Richieri-Costa A, Pereira SCS. Autosomal recessive short stature, Robin sequence, cleft mandible, pré/postaxial hand anomalies, and clubfeet in male patients. *Am J Med Genet*. 1993; 47(5):707-9.

Richieri-Costa A, Pereira SCS. Short stature, Robin sequence, cleft mandible, pré/postaxial hand anomalies, and clubfoot: a new autosomal recessive syndrome. *Am J Med Genet*. 1992; 42(5):681-7.

Silva Meza R. Radiographic assessment of congenitally missing teeth in orthodontic patients. *Int J Paediatr Dent*. 2003; 13(2):112-6.

Sosa MM, Bello HR, Mendoza LL, Hernández M. Anomalías dentales. *Gac Méd Espirit*. 2006; 8(1):1-4.

Symons AL, Stritzel F, Stamation J. Anomalies associated with hypodontia of the permanent lateral incisor and second premolar. *J Clin Pediatr Dent*. 1993; 17(2):109-11.

Tabith Junior A, Bento-Gonçalves CGA. Laryngeal malformation in the Richieri-Costa-Pereira acrofacial dysostosis: description of two new patients. *Am J Med Genet*. 2003; 122A(2): 133-8.

Tabith Junior A, Bento-Gonçalves CG. Laryngeal malformations in the Richieri-Costa and Pereira form of acrofacial dysostosis. *Am J Med Genet*. 1996; 66(4):399-402.

Thesleff I. The teeth. In: Ferretti P, Copp A, Tickle C, Moore G. *Embryos, genes and birth defects*. 2nd. ed. Ontario: John Wiley & Sons; 2006. p. 515-35.

Vahid-Dastjerdi E, Borzabadi-Farahani A, Mahdian M, Amini N. Non-syndromic hypodontia in an Iranian orthodontic population. *J Oral Sci*. 2010; 52(3):455-61.

Vendramini S, Netto CC, Tabith Junior A. Audiological findings in patients with the Richieri-Costa-Pereira syndrome. *Arq Cienc Saude*. 2004; 11(2):120-3.

Walter-Nicolet E, Coëslie A, Joriot S, Kacet N, Moerman A, Manouvrier-Hanu S. The Richieri-Costa and Pereira form of acrofacial dysostosis: first case in a non-Brazilian infant. *Am J Med Genet*. 1999; 87(5):430-3.

Wisth PJ, Thunold K, Bøe OE. Frequency of hypodontia in relation to tooth size and dental arch width. *Acta Odontol Scand*. 1974; 32(3):201-6.

Yamamoto RM. Avaliação radiográfica de alterações dentárias em pacientes com fissura isolada de palato e com sequencia de Pierre Robin [Especialização]. Bauru: Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo; 2003.

ANEXOS

ANEXO 1 - Formulário de avaliação**DISGENESIAS DENTÁRIAS NA SÍNDROME RICHIERI-COSTA-PEREIRA
FORMULÁRIO DE AVALIAÇÃO**

Nome: _____ RG: _____

DN: ____/____/____ Etnia: _____ Sexo: _____ Região: _____

Idade: _____ Data do exame: ____/____/____

Anomalias diagnosticadas: _____

Condições bucais:*Anomalias dentárias:* _____

Dentes clinicamente presentes: _____

Dentes radiograficamente presentes: _____

Observações:

ANEXO 2 - Ofício de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo

Ofício nº 96/2011-SVAPEPE-CEP

Bauru, 13 de abril de 2011

Prezado(a) Senhor(a)

O projeto de pesquisa intitulado "**Disgenesias dentárias na Síndrome Richieri-Costa-Pereira**", de autoria de V.Sa., foi aprovado pelo CEP em 17 de dezembro de 2007. Na reunião realizada em **29 de março de 2011**, 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

Ilmo(a) Sr(a)

Janete Mary Baaclini Galante Severini

A/C

Prof. Dra. Terumi Okada Osawa

Ortodontia – HRAC/USP

ANEXO 3 - Termo de consentimento livre e esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Pelo presente instrumento que atende às exigências legais, o Sr.(a) _____, portador de 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: “Disgenesias dentárias na síndrome Richieri-Costa-Pereira”, realizada por Janete Mary Baaclini Galante Severini, CROSP 57245, sob orientação da Profa. Dra. Terumi Okada Ozawa, CROSP 23742, que tem como objetivo estudar a ocorrência de alterações dos dentes em pacientes com esta síndrome, além do estudo de radiografias destes pacientes disponíveis nos arquivos do HRAC/USP. A participação dos pacientes na pesquisa envolve exame simples da boca com ajuda de espelho bucal ou espátula de madeira, não provocando desconforto, nem riscos e não causando prejuízo em qualquer momento, tanto de ordem funcional como de ordem psicológica. Será realizado por um único pesquisador, em uma mesma sessão e em alguns casos, são obtidas fotografias dos dentes dos pacientes.

“Caso o sujeito da pesquisa queira apresentar reclamações com relação à 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 (Artigo 10 do Código de Ética Odontológica de 2006).

Por estarem de acordo assinam o presente termo.

Bauru-SP, ____ de _____ de _____.

Assinatura do Sujeito da Pesquisa ou Responsável

Assinatura do Pesquisador Responsável

*A SER PREENCHIDO, SE O SUJEITO DA PESQUISA NÃO FOR O PACIENTE.

Nome do Pesquisador Responsável: Janete Mary Baaclini Galante Severini

Endereço do Pesquisador Responsável: Rua Alfredo Ruiz, 20-224

Cidade: Bauru Estado: SP CEP: 17016-020

Telefone: (14) 3234-2128 E-mail: janetembg@usp.br

Endereço Institucional: Rua Silvio Marchione, 3-20

Cidade: Bauru Estado: SP CEP: 17012-900