

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE BAURU**

**GISELE DA SILVA DALBEN**

**Disgenesias dentárias, alterações de tecido mole e morfologia  
craniofacial em pacientes com síndrome velocardiofacial e  
síndrome G/BBB**



**Bauru  
2007**



**GISELE DA SILVA DALBEN**

**Disgenesias dentárias, alterações de tecido mole e morfologia  
craniofacial em pacientes com síndrome velocardiofacial e  
síndrome G/BBB**

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia  
de Bauru da Universidade de São Paulo para a  
obtenção do título de Doutor em Odontologia.

Área de concentração: Patologia Bucal

Orientador: Prof. Dr. Luís Antônio de Assis Taveira  
Co-orientador: Dr. Antonio Richieri-Costa

**Bauru  
2007**

Dalben, Gisele da Silva  
D15d Disgenesias dentárias, alterações de tecido mole e morfologia craniofacial em pacientes com síndrome velocardiofacial e síndrome G/BBB / Gisele da Silva Dalben. -- Bauru, 2007.  
88p. : il. ; 29,7cm.

Tese (Doutorado) – Faculdade de Odontologia de Bauru.  
Universidade de São Paulo.

Orientador: Prof. Dr. Luís Antônio de Assis Taveira  
Co-orientador: Dr. Antonio Richeri-Costa

Autorizo, exclusivamente, para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese, por processos fotocopiadores e outros meios eletrônicos.

Assinatura:

Data:

Comitê de Ética do HRAC/USP

Ofício nº: 255/2006-SVAPEPE-CEP

Data: 10/10/2006

# FOLHA DE APROVAÇÃO



## DEDICATÓRIA

Dedico esta tese a todos os pacientes com síndrome velocardiofacial e síndrome G/BBB e suas famílias; aos nossos, de outros centros, e até àqueles que ainda nascerão.

Em 350 a.C., em sua obra “Ética a Nicômaco”, Aristóteles afirmou: “o homem de aparência muito feia, ou nascido doente, ou solitário e sem filhos, não tem muita possibilidade de ser feliz.”

Em 2007, que nós, cientistas e profissionais da saúde, possamos contradizer Aristóteles e oferecer nossa contribuição para uma melhor qualidade de vida de nossos pacientes!

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.





## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, por me presentear com a vida e uma família maravilhosa; a Seu Filho, por amor entregue na cruz; e a Seu Espírito, luz presente a me guiar.

Ao meu orientador, professor doutor Luís Antônio de Assis Taveira; pela acolhida e pelo sorriso amigo. Acima do exemplo de professor e cientista, agradeço pelo seu exemplo de ser humano, que a cada dia reavivou minha crença na vida acadêmica.

Ao meu co-orientador, doutor Antonio Richieri-Costa; pela partilha de conhecimento e exemplo de competência e humildade.

A meus pais, Oswaldo e Madalena, guardiões de meus primeiros passos e de todos os outros! Pelo amor, incentivo constante e exemplo de honestidade.

Ao Maurício, pelo amor, carinho, companhia e paciência; e a toda sua família, pelo apoio.

Ao meu irmão Vinicius e cunhada Sílvia, pela partilha dos sonhos; e pelo meu sobrinho a caminho, esperança no futuro!

Aos professores doutores Alberto Consolaro, Denise Tostes de Oliveira e Vanessa Soares Lara, pela convivência; e a Maria Cristina Carrara Felipe e Fátima Aparecida Silveira, pela amizade.

À Patrícia Paschoal Martins, meu “anjo da guarda” na utilização do software; e aos professores e funcionários do Departamento de Ortodontia da FOB, em especial ao professor doutor Guilherme Janson, pela cessão do equipamento para a análise cefalométrica.



À Fátima, da Central de Agendamento do HRAC, e à Alaíde, Carlos, Francisco, Kátia e Márcia, do Serviço de Prontuário do Paciente do HRAC, pela ajuda na localização dos pacientes durante a coleta de dados

Ao professor doutor José Roberto Lauris, pela orientação na análise estatística.

Aos amigos do doutorado, Karen Balassiano, Melaine Lawall, Michele Pereira, Milton Santamaria Jr., Sylvie Brener, Roberta Brosco e Tiago Pinheiro, pela convivência alegre e “papos cabeça”.

À Marcia Gomide, Beatriz Costa, Cleide Carrara e Lucimara Neves, mais que colegas e amigas, irmãs que a vida me deu; que há anos compartilham comigo as alegrias e tristezas de cada dia, e que ao longo destes anos têm me ajudado a crescer como profissional e como pessoa. Agradeço também pela ajuda na coleta dos dados.

A meus avós, tios e primos, presentes e ausentes; pelo carinho e certeza de que olham por mim. Em especial à Kátia, por sua surpreendente vontade de viver, cuja lembrança me incentiva na vida clínica diária.

Às auxiliares Ana Maria Andrade e Cleusa dos Santos; e aos colegas do Centrinho, Ana Lúcia Almeida, Andréia Machado, Aparício Dekon, Araci Almeida, Arlete Cavassan, Caio Figueiredo, Carlos Alberto Aiello, Carlos Alberto Pires, Celso Kenji Nishiyama, Christiane Razuk, Flávio Amado, Homero Aferri, Izabel Carvalho, João Henrique Pinto, José Carlos Bastos, José Fernando Lopes, Laerte Godoy, Lilian Diniz, Márcia Janeiro, Mônica Lopes, Nádia D’Alpino, Reinaldo Mazzotini, Renata Hussne, Renato Faco, Rita Lauris, Roberta Carvalho, Roberta Dias, Roberto Suguimoto, Rosângela Cerigatto, Silvia Graziadei, Sueli Devides, Terumi Ozawa e Tiago Ribeiro, pela alegria no convívio diário.

Finalmente, a todos os amigos, cujos nomes seria impossível citar, por multiplicarem alegrias e dividirem tristezas.



"Deus sempre escolhe o caminho mais simples."

*Albert Einstein*



## RESUMO

Este estudo investigou a prevalência de disgenesias dentárias, alterações de tecido mole e características cefalométricas em pacientes com síndrome velocardiocfacial e síndrome G/BBB. A presença de disgenesias dentárias foi avaliada em pacientes acima de seis anos de idade; para a análise cefalométrica, foram avaliadas telerradiografias laterais obtidas antes de qualquer intervenção ortodôntica. A amostra de estudo para a síndrome velocardiocfacial incluiu 26 pacientes para análise de disgenesias dentárias e alterações de tecido mole e 18 pacientes para análise cefalométrica. Para a síndrome G/BBB, foram analisados 21 pacientes quanto à presença de disgenesias dentárias e alterações de tecido mole, e 23 pacientes para a análise cefalométrica. Foram incluídos apenas pacientes de etnia branca. A ocorrência de agenesias dentárias e dentes supranumerários foi comparada a pacientes sem nenhuma alteração morfofuncional, pareados para gênero e idade. Para a análise cefalométrica, as telerradiografias foram traçadas manualmente; os traçados foram digitalizados e as variáveis foram medidas com auxílio do software Dentofacial Planner 7.0. Nesta análise, os pacientes também foram comparados a pacientes sem nenhuma alteração morfofuncional, pareados para gênero e idade. Para a síndrome velocardiocfacial, 76,92% dos pacientes apresentaram pelo menos uma disgenesia dentária, com predominância de alterações hipoplasiantes, principalmente representadas por hipodesenvolvimento da cúspide lingual do primeiro pré-molar inferior e opacidades de esmalte; a ocorrência de agenesias dentárias e dentes supranumerários foi semelhante à observada no grupo controle. Na análise cefalométrica, observou-se menor comprimento da base do crânio (total e da parte posterior); retrusão e redução da altura posterior da maxila; aumento do ângulo goníaco; aumento do ângulo interincisal; maior inclinação lingual dos incisivos inferiores; redução do ângulo nasolabial; e redução da profundidade nasal, comparado ao grupo controle. Com relação à síndrome G/BBB, 95,23% dos pacientes apresentaram pelo menos uma disgenesia dentária, com predominância de alterações hipoplasiantes; a frequência de agenesias dentárias e dentes supranumerários foi significativamente maior comparada ao grupo controle. Foi observada anquiloglossia em 11 de 21 pacientes. A análise cefalométrica revelou aumento do ângulo da base do crânio; maior retrusão dos ossos nasais; encurtamento do ramo, redução do comprimento, e retrusão da mandíbula; maior discrepância maxilomandibular, com maior convexidade facial; maior inclinação lingual dos incisivos inferiores e superiores; padrão de crescimento mais vertical; nariz mais achatado, ponte nasal mais curta, maior retrusão nasal e redução da profundidade nasal, comparado ao grupo controle. Em conclusão, na avaliação de pacientes com hipótese diagnóstica das referidas síndromes, sugere-se investigar a anatomia oclusal de pré-molares inferiores no caso da síndrome velocardiocfacial, e a presença de dentes supranumerários anteriores inferiores e anquiloglossia para a síndrome G/BBB. A análise cefalométrica também indicou diferenças significativas em diversas variáveis, simultaneamente servindo como parâmetro na descrição das síndromes e exigindo protocolo de tratamento diferenciado para estes pacientes.

**Palavras-chave:** Síndrome de DiGeorge. Síndrome de Opitz. Anormalidades dentárias. Cefalometria.





## ABSTRACT

### **Tooth abnormalities, soft tissue changes and craniofacial morphology in patients with velocardiofacial syndrome and G/BBB syndrome**

This study investigated the prevalence of tooth abnormalities, soft tissue changes and cephalometric analysis in patients with velocardiofacial syndrome and G/BBB syndrome. The presence of tooth abnormalities was evaluated in patients older than six years; cephalometric analysis was conducted on lateral cephalograms obtained before any orthodontic intervention. The study sample for the velocardiofacial syndrome included 26 patients for analysis of tooth abnormalities and soft tissue changes, and 18 patients for cephalometric analysis. For the G/BBB syndrome, 21 patients were analyzed as to the presence of tooth abnormalities and soft tissue changes, and 23 patients for cephalometric analysis. Only white patients were included. The occurrence of tooth abnormalities and supernumerary teeth was compared to patients without any morphofunctional alterations, matched for gender and age. For cephalometric analysis, the lateral cephalograms were manually traced; tracings were digitized and the variables were measured on the software Dentofacial Planner 7.0. For this analysis, patients were also compared to individuals without malformations, matched for gender and age. For the velocardiofacial syndrome, 76.92% of patients presented at least one tooth abnormality, with predominance of hypoplastic alterations, especially represented by hypodevelopment of the lingual cusp of mandibular first premolars and enamel opacities; the occurrence of tooth agenesis and supernumerary teeth was similar to that observed in the control group. Cephalometric analysis revealed reduced length of the skull base (total and of the posterior portion); retrusion and reduction of posterior height of the maxilla; increased gonial angle; increased interincisal angle; greater lingual inclination of mandibular incisors; reduced nasolabial angle; and reduced nasal depth, compared to the control group. Concerning the G/BBB syndrome, 95.23% of patients presented at least one tooth abnormality, with predominance of hypoplastic alterations; the frequency of tooth agenesis and supernumerary teeth was significantly higher compared to the control group. Ankyloglossia was observed in 11 of 21 patients. Cephalometric analysis revealed increased cranial base angle; greater retrusion of nasal bones; shortening of mandibular ramus, reduced mandibular length, and mandibular retrusion; greater maxillomandibular discrepancy, with greater facial convexity; greater lingual inclination of maxillary and mandibular incisors; more vertical growth pattern; more flattened nose, shorter nasal bridge, greater nasal retrusion and reduced nasal depth, compared to the control group. In conclusion, during evaluation of patients with suspected diagnosis of the syndromes, investigation of the occlusal anatomy of mandibular premolars in case of velocardiofacial syndrome, and of the presence of mandibular anterior supernumerary teeth and ankyloglossia for the G/BBB syndrome are suggested. Cephalometric analysis also indicated significant differences in several variables, simultaneously serving as parameter for description of syndromes and requiring a customized treatment protocol for these patients.

**Keywords:** DiGeorge syndrome. Opitz syndrome. Tooth abnormalities. Cephalometry.



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Pontos utilizados para a análise cefalométrica	44
Figura 2	Hipodesenvolvimento das cúspides linguais dos primeiros pré-molares inferiores (setas estreitas) e cúspide supranumerária em segundo pré-molar inferior esquerdo (seta larga), em paciente com síndrome velocardiocfacial	54
Figura 3	Agenesia de incisivos centrais inferiores em paciente com síndrome velocardiocfacial	55
Figura 4	Múltiplas opacidades de esmalte em paciente com síndrome velocardiocfacial	56
Figura 5	Microdontia de segundo pré-molar superior em paciente com síndrome G/BBB	59
Figura 6	Agenesia de incisivos laterais e segundos pré-molares superiores bilateralmente e supranumerário anterior inferior em paciente com síndrome G/BBB	60
Figura 7	Opacidades e hipoplasias de esmalte em incisivos centrais superiores e microdontia em incisivo lateral superior em paciente com síndrome G/BBB	61
Figura 8	Anquiloglossia em irmãos gêmeos com síndrome G/BBB e sua mãe	61



## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Avaliação do erro do método de acordo com a fórmula de Dahlberg, para as diferentes medidas cefalométricas	49
Tabela 2	Resultados da análise cefalométrica para a síndrome velocardiocfacial	57
Tabela 3	Resultados da análise cefalométrica para a síndrome G/BBB	62



## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>25</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b>	<b>29</b>
2.1	SÍNDROME VELOCARDIOFACIAL	31
2.2	SÍNDROME G/BBB	32
<b>3</b>	<b>PROPOSIÇÃO</b>	<b>35</b>
<b>4</b>	<b>CASUÍSTICA E MÉTODOS</b>	<b>39</b>
4.1	SELEÇÃO DA AMOSTRA	41
<b>4.1.1</b>	<b>Síndrome velocardiofacial</b>	<b>41</b>
<b>4.1.2</b>	<b>Síndrome G/BBB</b>	<b>42</b>
4.2	DISGENESIAS DENTÁRIAS E ALTERAÇÕES DE TECIDO MOLE	42
4.3	ANÁLISE CEFALOMÉTRICA	43
4.4	ERRO DO MÉTODO	47
4.5	ANÁLISE DOS RESULTADOS	50
<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>51</b>
5.1	DISGENESIAS DENTÁRIAS E ALTERAÇÕES DE TECIDO MOLE EM PACIENTES COM SÍNDROME VELOCARDIOFACIAL	53
<b>5.1.1</b>	<b>Disgenesias de forma</b>	<b>53</b>
<b>5.1.2</b>	<b>Disgenesias de número</b>	<b>54</b>
<b>5.1.3</b>	<b>Disgenesias de posição</b>	<b>55</b>
<b>5.1.4</b>	<b>Disgenesias de estrutura</b>	<b>55</b>
<b>5.1.5</b>	<b>Alterações de tecido mole</b>	<b>56</b>
5.2	ANÁLISE CEFALOMÉTRICA EM PACIENTES COM SÍNDROME VELOCARDIOFACIAL	56
5.3	DISGENESIAS DENTÁRIAS E ALTERAÇÕES DE TECIDO MOLE EM PACIENTES COM SÍNDROME G/BBB	58
<b>5.3.1</b>	<b>Disgenesias de forma</b>	<b>58</b>
<b>5.3.2</b>	<b>Disgenesias de número</b>	<b>59</b>
<b>5.3.3</b>	<b>Disgenesias de posição</b>	<b>60</b>
<b>5.3.4</b>	<b>Disgenesias de estrutura</b>	<b>60</b>
<b>5.3.5</b>	<b>Alterações de tecido mole</b>	<b>61</b>





5.4	ANÁLISE CEFALOMÉTRICA EM PACIENTES COM SÍNDROME G/BBB	61
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	<b>63</b>
6.1	DISGENESIAS DENTÁRIAS E ALTERAÇÕES DE TECIDO MOLE EM PACIENTES COM SÍNDROME VELOCARDIOFACIAL	65
6.2	ANÁLISE CEFALOMÉTRICA EM PACIENTES COM SÍNDROME VELOCARDIOFACIAL	66
6.3	DISGENESIAS DENTÁRIAS E ALTERAÇÕES DE TECIDO MOLE EM PACIENTES COM SÍNDROME G/BBB	68
6.4	ANÁLISE CEFALOMÉTRICA EM PACIENTES COM SÍNDROME G/BBB	70
<b>7</b>	<b>CONCLUSÕES</b>	<b>73</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>77</b>
	<b>APÊNDICES</b>	<b>83</b>



# 1 Introdução

“Em nossos tempos se canta o que não é permitido dizer.”

*Wiener Realzeitung, em 1786, sobre Mozart.*

“São dias perigosos; dizer o que você sente é cavar sua própria sepultura.”

*Sinéad O’Connor, em 1990, em “Black boys on mopeds”.*

- A vida muda pouco em dois séculos!



## 1 INTRODUÇÃO

Apesar de anomalias dentárias não ameaçarem a vida humana, 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 abrangentes associam a genética das anomalias dentárias a alterações congênicas (Thesleff 2006).

A configuração facial oferece informações importantes para o diagnóstico de síndromes; inclusive, a possibilidade de análise computadorizada de fotografias de face adjuntamente ao diagnóstico clínico demonstra que a morfologia craniofacial pode ser bastante peculiar em algumas síndromes (Boehringer et al. 2006).

Há pouca informação disponível sobre a síndrome velocardiofacial e síndrome G/BBB na área da Odontologia; apenas cinco estudos foram encontrados na literatura sobre a síndrome velocardiofacial, além de quatro relatos de caso para a síndrome velocardiofacial e apenas dois relatos de caso para a síndrome G/BBB. Dados adicionais sobre as características bucais e da morfologia craniofacial poderiam ser utilizados na avaliação de pacientes com hipótese diagnóstica das referidas síndromes, além do estabelecimento de protocolos de tratamento adequados às suas necessidades.

Por isto, idealizou-se este estudo para investigar a prevalência de disgenesias dentárias e características cefalométricas de indivíduos com síndrome velocardiofacial e síndrome G/BBB, comparados a pacientes sem malformações.



## 2 Revisão de literatura

"Se soubéssemos o que estamos fazendo, não seria pesquisa."

*Albert Einstein*





## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 SÍNDROME VELOCARDIOFACIAL

A síndrome velocardiofacial foi inicialmente descrita por Shprintzen et al. (1978) em 12 pacientes com espectro fenotípico semelhante, que apresentavam fissura palatina ou submucosa, defeitos septais ventriculares, fâcies típica e dificuldades de aprendizado ou retardo do desenvolvimento neuropsicomotor. Nesta época, não havia conhecimento sobre as alterações genéticas relacionadas à síndrome.

Anteriormente denominada síndrome velo-cardio-facial de Shprintzen, é uma síndrome autossômica dominante causada por deleção na região cromossômica 22q11 (Online Mendelian Inheritance in Man 2007b), com predominância de herança materna (Ryan et al. 1997). Devido à sobreposição de características com a síndrome DiGeorge, evidências crescentes demonstram que, de fato, representam a mesma síndrome, com alterações cardíacas e imunológicas mais severas e maior taxa de mortalidade em pacientes com o fenótipo DiGeorge (Goldberg et al. 1985; Online Mendelian Inheritance in Man 2007a,b).

Muitos casos são diagnosticados pela presença de hipernasalidade; a ocorrência de fissura palatina, insuficiência velofaríngea e alterações cardíacas pode ser superestimada, devido à realização de estudos em centros especializados em fissuras orofaciais e/ou cardiopatias congênitas (Online Mendelian Inheritance in Man et al. 2007a).

As características mais freqüentes incluem microcefalia, fissura palatina, perda auditiva secundária à fissura, alterações cardíacas, anomalias oculares e auriculares discretas, alterações na anatomia do nariz, mãos e dedos delgados, e inteligência e estatura reduzidas (Shprintzen et al. 1981, Ryan et al. 1997, Online Mendelian Inheritance in Man 2007b). Também há relato de alterações no metabolismo do cálcio (Ryan et al. 1997) e associação com seqüência de Robin (Shprintzen et al. 1981, Online Mendelian Inheritance in Man 2007b).

As alterações cardíacas podem ser suficientemente severas para causar óbito (Ryan et al. 1997). Em alguns casos, a agenesia do timo pode levar a infecções freqüentes por disfunção de linfócitos T (Online Mendelian Inheritance in Man

2007b). Tewfik et al. (1977) relataram o caso de um paciente com síndrome DiGeorge com alterações imunológicas e múltiplos carcinomas espinocelulares em vias aéreas superiores. A ausência congênita do timo em pacientes com o fenótipo DiGeorge resulta em ausência de resposta imune celular.

As poucas informações disponíveis sobre achados bucais incluem hipoplasia e hipocalcificação de esmalte, relacionadas a distúrbios no metabolismo do cálcio (Jensen et al. 1983, Fukui et al. 2000); atraso na odontogênese e irrupção dentária (Fukui et al. 2000); e presença de incisivo central único na maxila ou na mandíbula (Oberoi e Vargervik 2005, Yang et al. 2005).

Com relação às características cefalométricas, platibasia é freqüentemente relatada, podendo representar uma característica diagnóstica em pacientes com síndrome velocardiocfacial (Arvystas e Shprintzen 1984, Oberoi e Vargervik 2005, Heliövaara e Hurmerinta 2006), embora não observada por Glander II e Cisneros (1992). Outros relatos, baseados em estudos e principalmente em descrições de casos, incluem aumento na base do crânio anterior e posterior (Ruotolo et al. 2006) ou aumento anterior e redução posterior (Heliövaara e Hurmerinta 2006); hipoplasia e excesso vertical da maxila (Oberoi e Vargervik 2005); retrusão mandibular (Oberoi e Vargervik 2005, Heliövaara e Hurmerinta 2006, Online Mendelian Inheritance in Man 2007b) e aumento no ângulo do plano mandibular (Glander II e Cisneros 1992); lingualização dos incisivos inferiores e aumento do ângulo interincisal (Oberoi e Vargervik 2005); aumento na altura anterior da face (Oberoi e Vargervik 2005) e padrão de crescimento vertical (Oberoi e Vargervik 2005, Heliövaara e Hurmerinta 2006, Online Mendelian Inheritance in Man 2007b), também não observados por Glander II e Cisneros (1992); e alteração das dimensões faríngeas (Glander II e Cisneros 1992, Heliövaara e Hurmerinta 2006, Ruotolo et al. 2006).

## 2.2 SÍNDROME G/BBB

John Opitz originalmente descreveu as síndromes G (Opitz et al. 1969a) e BBB (Opitz et al. 1969b) como entidades clínicas separadas; estes nomes originaram-se dos sobrenomes dos pacientes inicialmente descritos. Relatos sobre famílias com ocorrência simultânea das síndromes G e BBB sugeriram que as

mesmas representavam uma entidade única (Cappa et al. 1987, Online Mendelian Inheritance in Man 2006).

A síndrome apresenta herança recessiva ligada ao cromossomo X, associada à região Xp22. Entretanto, atualmente se aceita que a desordem é heterogênea e que existe também herança autossômica dominante com predileção pelo gênero masculino, devido à observação de deleção na região cromossômica 22q11 em pacientes e famílias com sinais da síndrome G/BBB, com ou sem sobreposição de sinais da síndrome velocardiofacial (Lacassie e Arriaza 1996, McDonald-McGinn et al. 1996) . As famílias freqüentemente apresentam gestação gemelar monozigótica (Online Mendelian Inheritance in Man 2006).

Pacientes com a síndrome G/BBB apresentam anomalias oculares (hiperteleorbitismo e telecanto), fissura laringotraqueoesofágica (principalmente em pacientes com diagnóstico inicial da síndrome G), alterações cardíacas congênitas, alterações genitourinárias (hipospádia e criptorquidia) e gastrointestinais (disfagia, refluxo gastroesofágico, ânus imperfurado). A face é típica com bossa frontal, filtro achatado, ponte nasal ampla, narinas antevertidas e ponta nasal sulcada (Opitz 1987, So et al. 2005, Online Mendelian Inheritance in Man 2006). Pode haver agenesia ou hipoplasia do corpo caloso, além de outras anomalias do sistema nervoso central na linha média (Guion-Almeida e Richieri-Costa 1992). Os pacientes também podem apresentar fissura de lábio e palato, palato ogival e lábio superior fino (So et al. 2005, Online Mendelian Inheritance in Man 2006).

Pouca informação está disponível sobre características odontológicas na síndrome G/BBB; há relatos de anquiloglossia (Gorlin et al. 1990, Brooks et al. 1992, Shaw et al. 2006), língua geográfica (Brooks et al. 1992), língua bífida (Gorlin et al. 1990), agenesia dentária (Brooks et al. 1992) e dentes supranumerários (Gorlin et al. 1990), anomalias dentárias diversas (Gorlin et al. 1990, Brooks et al. 1992, Parashar et al. 2005) e micrognatia (Gorlin et al. 1990).

Com relação à morfologia craniofacial, observa-se aumento do comprimento da parte posterior do crânio, altura facial anterior inferior e ângulo ANB (Brooks et al. 1992), hipoplasia mandibular (Opitz 1987, Brooks et al. 1992, Parashar et al. 2005) e aumento no eixo Y de crescimento (Brooks et al. 1992). O nariz é largo e achatado (Opitz 1987, Parashar et al. 2005).



## 3 Proposição

"A mente científica não oferece as respostas certas  
tanto quanto pergunta as questões certas."

*Claude Levi-Strauss*



### 3 PROPOSIÇÃO

- Investigar a prevalência de disgenesias dentárias em pacientes com síndrome velocardiofacial e comparar a prevalência de agenesias dentárias com um grupo controle sem malformações;
- Realizar análise cefalométrica em telerradiografias laterais de pacientes com síndrome velocardiofacial, comparados a um grupo controle sem malformações;
- Investigar a prevalência de disgenesias dentárias em pacientes com síndrome G/BBB e comparar a prevalência de agenesias dentárias com um grupo controle sem malformações;
- Realizar análise cefalométrica em telerradiografias laterais de pacientes com síndrome G/BBB, comparados a um grupo controle sem malformações.





## 4 Casuística e métodos

“Não que eu seja tão inteligente,  
eu apenas permaneço mais tempo com os problemas.”

*Albert Einstein*



## 4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

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 Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais – Universidade de São Paulo (HRAC/USP) (Apêndice A). Todos os pacientes ou seus responsáveis foram orientados sobre os objetivos do estudo verbalmente e por escrito (Apêndice B) e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice C).

### 4.1 SELEÇÃO DA AMOSTRA

Pacientes com diagnóstico ou suspeita das síndromes foram identificados por busca no banco de dados do HRAC/USP.

A presença de disgenesias dentárias foi avaliada em pacientes acima de seis anos de idade com pelo menos uma radiografia panorâmica disponível no arquivo do Setor de Radiologia Odontológica do HRAC/USP. Para a análise cefalométrica, foram avaliadas telerradiografias laterais de pacientes com as referidas síndromes, também disponíveis no arquivo e obtidas antes de qualquer intervenção ortodôntica.

O projeto inicial previa a inclusão de pacientes independentemente de etnia ou gênero. Entretanto, durante a coleta de dados, observou-se que a amostra disponível apresentaria predominância de pacientes de etnia branca, com número insuficiente de pacientes de etnia não branca para permitir comparação. Por este motivo, pacientes de etnia não branca foram excluídos da amostra.

#### 4.1.1 Síndrome velocardiofacial

Até o início do estudo, havia registro de 163 pacientes com diagnóstico ou suspeita de síndrome velocardiofacial. Destes, um não colaborou com o exame clínico, outro apresentava saúde bucal precária com informações insuficientes no prontuário para permitir conclusões sobre agenesias dentárias, três apresentavam diagnóstico duvidoso da síndrome, três foram a óbito, sete não eram de etnia branca, oito tinham menos de seis anos de idade, oito receberam alta hospitalar a

pedido, 16 abandonaram o tratamento e 90 não compareceram a retornos durante o período do estudo. Desta forma, foram avaliados 26 pacientes quanto à presença de disgenesias dentárias. Para a análise cefalométrica, estavam disponíveis 18 telerradiografias laterais.

#### **4.1.2 Síndrome G/BBB**

No início do estudo, havia 61 pacientes registrados com diagnóstico ou suspeita de síndrome G/BBB. Destes, um apresentava saúde bucal precária com informações insuficientes no prontuário para permitir conclusões sobre agenesias dentárias, um não era de etnia branca, quatro receberam alta hospitalar a pedido, cinco foram a óbito, oito abandonaram o tratamento, oito não compareceram a retornos durante o período do estudo e 13 tinham menos de seis anos de idade. Desta forma, foram avaliados 21 pacientes quanto à presença de disgenesias dentárias. Para a análise cefalométrica, estavam disponíveis 23 telerradiografias laterais.

#### **4.2 DISGENESIAS DENTÁRIAS E ALTERAÇÕES DE TECIDO MOLE**

Para avaliação da ocorrência de disgenesias dentárias e alterações de tecido mole, foi realizado exame clínico com auxílio de espelho bucal e sonda exploradora, sob luz artificial, por uma única examinadora. As disgenesias dentárias foram classificadas como alterações de forma, número, posição e estrutura (defeitos de esmalte) (Cawson e Odell 2002), e como alterações hiperplasiantes, hipoplasiantes e heterotópicas (Álvares e Tavano 1990). As opacidades de esmalte foram classificadas pelo índice DDE (FDI 1982). Pacientes previamente submetidos a intervenção ortodôntica foram avaliados apenas quanto a disgenesias de forma e número, uma vez que disgenesias de posição e estrutura podem ser influenciadas pelo uso de aparelhos ortodônticos.

Foi registrado o número de dentes presentes, clínica e radiograficamente. A ocorrência de agenesias dentárias foi avaliada clinicamente e confirmada por avaliação da radiografia panorâmica. 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/ou paciente. Os dados foram anotados em um formulário elaborado para o estudo (Apêndice D).

A ocorrência de agenesias dentárias e dentes supranumerários foi comparada a grupos controle de pacientes sem malformações, pareados para gênero e idade, obtidos de radiografias panorâmicas pré-tratamento ortodôntico dos arquivos do curso de Ortodontia Preventiva da Sociedade de Promoção do Fissurado Lábio-palatal (PROFIS).

#### 4.3 ANÁLISE CEFALOMÉTRICA

As telerradiografias foram traçadas manualmente por uma única examinadora em papel ultraphan, com lapiseira 0,7 mm, sobre um negatoscópio em uma sala obscurecida. Os traçados foram digitalizados em uma mesa digitalizadora Numonics AccuGrid XNT, modelo A30TL.F (Numonics Corporation, Montgomeryville, EUA) conectada a um microcomputador AMD K6-II 500 Mhz, ambos da Disciplina de Ortodontia da Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo. As variáveis foram medidas com auxílio do software Dentofacial Planner 7.0 (Dentofacial Planner Software Inc., Toronto, Canadá). A magnificação radiográfica foi automaticamente corrigida pelo software de acordo com informações fornecidas pelos diferentes centros de documentação onde as radiografias haviam sido obtidas.

Foram identificados os seguintes pontos (Kreiborg et al. 1999; Dempsey et al. 2002) (Figura 1).

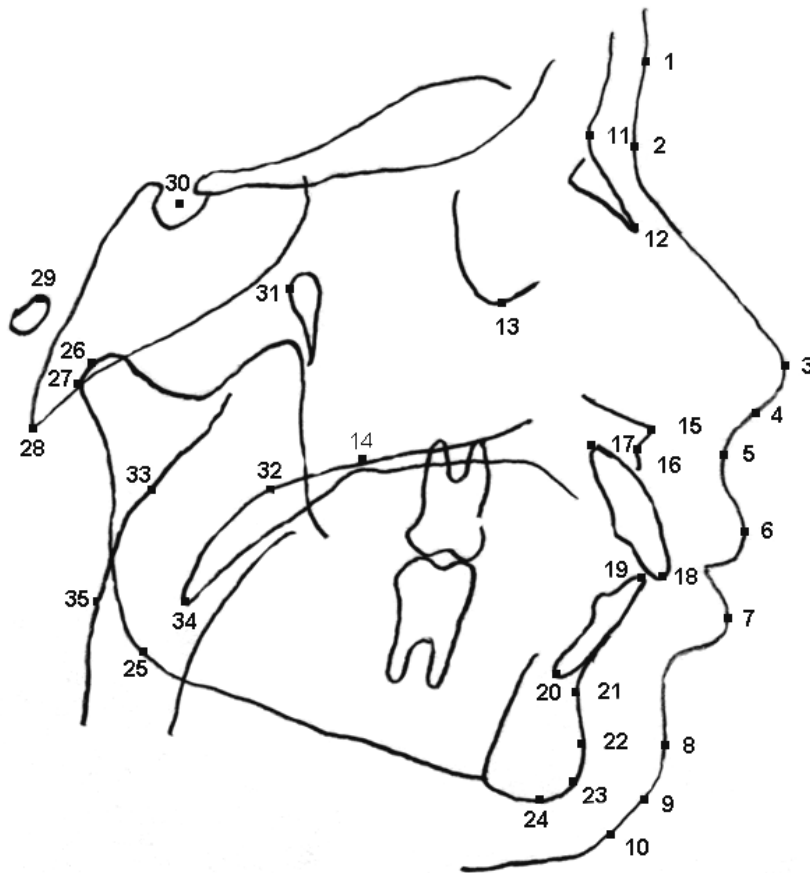


Figura 1 – Pontos utilizados para a análise cefalométrica

1. Glabela (G): ponto mais anterior da fronte no contorno de tecido mole
2. Násio em tecido mole (N'): ponto mais posterior no contorno de tecido mole sobre a área da sutura frontonasal
3. Pronasal (Pr): ponto mais anterior do nariz
4. Columela (Col): ponto na superfície inferior do nariz, determinando o limite anterior do ângulo nasolabial
5. Subnasal (Sn): ponto de intersecção entre a columela e o lábio superior
6. Labrale superior (Ls): ponto mais anterior do lábio superior
7. Labrale inferior (Li): ponto mais anterior do lábio inferior
8. Pogônio em tecido mole (P'): ponto mais anterior do mento no contorno de tecido mole
9. Gnátio em tecido mole (Gn'): ponto médio entre os pontos mais anterior e inferior do mento no contorno de tecido mole

10. Mentoniano em tecido mole (Me'): ponto mais inferior abaixo do mento no contorno de tecido mole
11. Násio (N): ponto mais anterior da sutura frontonasal
12. Nasal (Na): ponto mais inferior do osso nasal
13. Orbitário (Or): ponto mais inferior da margem infraorbitária
14. Espinha nasal posterior (ENP): ponta da espinha posterior do palato
15. Espinha nasal anterior (ENA): ponta da espinha nasal anterior
16. Subespinhal (A): ponto mais profundo abaixo da espinha nasal anterior
17. Ápice do incisivo superior (U1A)
18. Ponta do incisivo superior (U1T)
19. Ponta do incisivo inferior (L1T)
20. Ápice do incisivo inferior (L1A)
21. Supramentoniano (B): ponto mais posterior do contorno anterior da mandíbula
22. Pogônio (P): ponto mais anterior do mento ósseo
23. Gnátio (Gn): ponto médio entre os pontos mais anterior e inferior do mento ósseo
24. Mentoniano (Me): ponto mais inferior do contorno da sínfise mandibular
25. Gônio (Go): ponto médio entre os pontos mais posterior e inferior do ângulo da mandíbula
26. Condílio (Co): ponto mais posterior e superior do côndilo mandibular
27. Articular (Ar): ponto na intersecção entre a borda posterior do ramo e a superfície inferior da base do crânio
28. Básio (Ba): ponto mais inferior da borda anterior do forame magno
29. Pório (Po): ponto mais superior do meato acústico externo
30. Sela (S): centro geométrico da sela túrcica, determinado visualmente
31. Fissura pterigomaxilar (PTM): ponto mais posterior da fissura pterigomaxilar
32. Véu palatino (V): ponto mais posterior do contorno superior do palato mole
33. Parede faríngea superior (PFS): ponto na parede posterior da faringe na altura do ponto V
34. Úvula (U): ponto mais inferior do contorno da úvula
35. Parede faríngea inferior (PFI): ponto na parede posterior da faringe na altura do ponto U

Com base nestes pontos cefalométricos, foram investigadas as variáveis a seguir.

#### *Base do crânio*

- ângulo (NSBa, em graus)
- comprimento (N-Ba, em mm)
- comprimento da parte posterior (S-Ba, em mm)

#### *Ossos nasais*

- comprimento (N-Na, em mm)
- posição sagital com relação à base anterior do crânio (SNNa, em graus)

#### *Maxila*

- altura anterior (N-ENA, em mm)
- altura posterior (ENP-PTM, em mm)
- comprimento (ENA-ENP, em mm)
- posição sagital em relação à base anterior do crânio (SNA, em graus)

#### *Mandíbula*

- altura do ramo (Co-Go, em mm)
- ângulo goníaco (ArGoMe, em graus)
- comprimento (P-Co, em mm)
- posição sagital em relação à base anterior do crânio (SNB, em graus)

#### *Relações maxilomandibulares*

- sagital (ANB, em graus)
- vertical (ENA-ENP/Go-Gn, em graus)

#### *Relações dentárias*

- ângulo interincisal (U1A-U1T/L1A-L1T, em graus)
- inclinação do incisivo inferior (IMPA) (Go-Gn/L1A-L1T, em graus)
- inclinação do incisivo superior (IPP) (ENA-ENP/U1A-U1T, em graus)



### *Padrão de crescimento*

- altura facial anterior inferior (ENA-Me, em mm)
- altura facial anterior superior (N-ENA, em mm)
- altura facial anterior total (N-Me, em mm)
- ângulo FMA (Po-Or/Go-Me, em graus)
- eixo Y de crescimento (SNGn, em graus)

### *Faringe*

- profundidade da nasofaringe (V-PFS, em mm)
- profundidade da orofaringe (U-PFI, em mm)
- profundidade da faringe óssea (ENP-Ba, em mm)

### *Tecido mole*

- ângulo nasolabial (ColSnLs, em graus)
- comprimento nasal (N'-Pr e N'-Sn, em mm)
- forma nasal (N'-Pr/Col-Sn, em graus)
- ponte nasal (N'/Pr-G, em mm)
- posição sagital do nariz em relação à base do crânio (N'-Pr/Po-Or, em graus)
- profundidade nasal (Pr/N'-Sn, em mm)

Os grupos de estudo foram comparados a grupos controle de pacientes sem malformações, pareados para gênero e idade, obtidos de telerradiografias laterais pré-tratamento ortodôntico dos arquivos do curso de Ortodontia Preventiva da PROFIS.

## 4.4 ERRO DO MÉTODO

A concordância intra-examinador quanto à presença de agenesias dentárias e dentes supranumerários foi determinada por reavaliação de 30 radiografias panorâmicas aleatoriamente selecionadas de ambos os grupos, após um intervalo mínimo de duas semanas. Houve concordância na análise em 100% dos casos, por isto o teste kappa não foi aplicado.

Com relação à análise cefalométrica, 40 telerradiografias laterais aleatoriamente selecionadas (10 de cada grupo de estudo e controle) foram retraçadas com um intervalo mínimo de duas semanas. A fórmula de Dahlberg foi aplicada para avaliação do erro do método e indicou ausência de discrepâncias estatisticamente significativas para todas as medidas (Tabela 1).

Tabela 1 – Avaliação do erro do método de acordo com a fórmula de Dahlberg, para as diferentes medidas cefalométricas

	Medida	1a. medição		2a. medição		t	p	Erro
		Média	dp	média	Dp			
Base do crânio	NSBa	128,38	6,04	128,31	7,08	0,142	0,888	2,34
	N-Ba	95,38	4,68	94,94	4,98	1,322	0,194	1,50
	S-Ba	40,57	3,48	40,05	3,66	2,618	0,113	0,95
Ossos nasais	N-Na	18,42	3,24	18,01	3,33	1,063	0,295	1,72
	SNNa	107,96	9,78	107,89	8,94	0,092	0,927	3,60
Maxila	N-ENA	46,12	4,02	45,95	4,16	0,587	0,561	1,29
	ENP-PTM	24,83	3,59	25,15	3,67	1,592	0,119	0,93
	ENA-ENP	42,30	4,22	41,83	3,79	1,754	0,087	1,21
	SNA	84,75	4,50	85,14	4,39	1,245	0,220	1,41
Mandíbula	Co-Go	44,49	6,26	44,40	6,04	0,397	0,694	1,06
	ArGoMe	132,21	5,62	132,02	5,50	0,411	0,683	2,07
	P-Co	96,55	9,22	96,51	8,81	0,180	0,858	1,04
	SNB	79,51	4,54	79,71	4,36	0,738	0,465	1,20
Relações maxilomandibulares	ANB	5,24	3,78	5,42	3,84	1,330	0,191	0,63
	ENA-ENP/Go-Gn	22,82	4,22	22,97	4,53	0,365	0,717	1,82
Relações dentárias	U1A-U1T/L1A-L1T	122,87	49,54	122,33	49,27	1,656	0,106	1,49
	Go-Gn/L1A-L1T	90,41	7,98	90,76	8,36	1,071	0,291	1,46
	ENA-ENP/U1A-U1T	110,90	17,14	110,84	16,95	0,115	0,909	2,20
Padrão de crescimento	ENA-Me	61,24	4,76	61,31	4,58	0,358	0,722	0,83
	N-ENA	46,39	4,04	46,26	4,20	0,502	0,618	1,21
	N-Me	105,77	8,01	105,62	7,86	0,480	0,634	1,34
	Po-Or/Go-Me	29,98	5,95	30,40	6,48	0,993	0,327	1,93
	SNGn	65,76	4,33	65,53	3,76	0,865	0,393	1,22
Faringe	V-PFS	14,93	2,67	14,30	3,09	2,581	0,114	1,17
	U-PFI	10,42	3,20	10,68	3,42	1,296	0,203	0,91
	ENP-Ba	47,51	3,90	47,80	4,45	0,973	0,337	1,32
Tecido mole	ColSnLs	107,02	18,29	107,77	17,64	1,363	0,181	2,48
	N'-Pr	43,84	5,02	43,96	5,17	0,420	0,677	1,34
	N'-Sn	51,14	4,90	51,44	4,84	0,892	0,378	1,53
	N'-Pr/Col-Sn	85,33	12,95	83,79	12,53	2,415	0,121	3,02
	N'/Pr-G	4,20	1,59	3,88	1,44	1,859	0,071	0,81
	N'-Pr/Po-Or	114,53	6,65	114,25	6,63	0,550	0,586	2,26
	Pr/N'-Sn	12,80	3,10	12,98	3,04	1,596	0,119	0,54

dp=desvio padrão

#### 4.5 ANÁLISE DOS RESULTADOS

A prevalência de disgenesias dentárias foi avaliada por estatística descritiva. A porcentagem de pacientes com agenesias dentárias e dentes supranumerários nos grupos de estudo e controle foi comparada pelo teste qui-quadrado. O número médio de agenesias dentárias e dentes supranumerários nos grupos de estudo e controle foi comparado pelo teste Mann-Whitney.

Com relação à análise cefalométrica, foram calculadas as médias e desvios padrão para todas as medidas. Os resultados dos grupos de estudo e controle foram comparados pelo teste t.

Para todos os testes estatísticos, foi adotado um nível de significância de  $p < 0,05$ .

## 5 Resultados

“Um homem deve procurar o que é, e não o que ele pensa que deveria ser.”

Albert Einstein



## 5 RESULTADOS

### 5.1 DISGENESIAS DENTÁRIAS E ALTERAÇÕES DE TECIDO MOLE EM PACIENTES COM SÍNDROME VELOCARDIOFACIAL

Os 26 pacientes (15 do gênero feminino) apresentaram idade média de 18,29 anos (variação 7,00-48,31), com um total de 687 dentes. Entre os 26 pacientes, 11 apresentavam fissura submucosa, três de palato mole, e dois de palato duro parcial. Dez pacientes apresentavam insuficiência velofaríngea sem alterações anatômicas visualmente observáveis. Vinte pacientes (76,92%) apresentavam pelo menos uma disgenesia dentária, variando de uma a 14 disgenesias por paciente, somando 100 disgenesias, sendo 77 hipoplasiantes, 15 heterotópicas e oito hiperplasiantes.

#### 5.1.1 Disgenesias de forma

Foram observadas em 31/687 dentes, conforme detalhes a seguir:

- 17 hipodesenvolvimentos de cúspide, afetando a cúspide lingual do primeiro pré-molar inferior em todos os casos (Figura 2);
- seis cúspides supranumerárias, afetando o lado lingual de quatro segundos pré-molares inferiores e dois primeiros pré-molares inferiores;
- seis microdontias, afetando dois incisivos laterais superiores, dois incisivos centrais inferiores, um primeiro pré-molar superior e um segundo pré-molar superior;
- dois tubérculos de Carabelli em primeiros molares superiores.

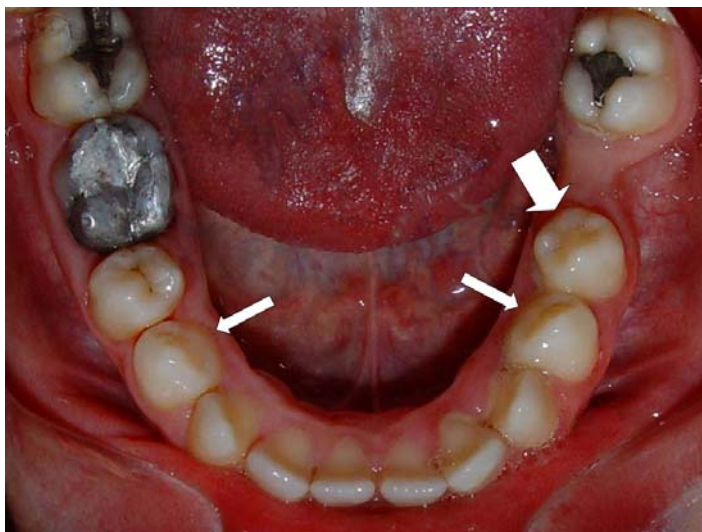


Figura 2 – Hipodesenvolvimento das cúspides linguais dos primeiros pré-molares inferiores (setas estreitas) e cúspide supranumerária em segundo pré-molar inferior esquerdo (seta larga), em paciente com síndrome velocardiofacial

### 5.1.2 Disgenesias de número

Foram observadas nove alterações, representadas por agenesias dentárias em todos os casos, causando ausência congênita de três incisivos centrais inferiores, dois incisivos laterais inferiores, dois segundos pré-molares inferiores e dois segundos pré-molares superiores (Figura 3). Não foram observados dentes supranumerários.

Agenesias dentárias foram observadas em 23,08% dos pacientes no grupo de estudo e 15,38% no grupo controle, sem diferença significativa entre grupos (qui-quadrado 0,49,  $p=0,481$ ). O número médio de agenesias dentárias por paciente foi 0,30 no grupo de estudo e 0,19 no grupo controle, sem diferença estatisticamente significativa ( $Z=-0,72$ ,  $p=0,471$ ). Não foram observados dentes supranumerários em ambos os grupos de estudo e controle.





Figura 3 – Agenesia de incisivos centrais inferiores em paciente com síndrome velocardiofacial

### 5.1.3 Disgenesias de posição

Foram avaliadas em 22 pacientes não submetidos a tratamento ortodôntico, afetando 15/575 dentes. Foram observados 12 dentes com rotação e três com irrupção ectópica.

### 5.1.4 Disgenesias de estrutura

Foram observadas em 45/575 dentes, incluindo 41 opacidades de esmalte (Figura 4) e quatro hipoplasias de esmalte (100% tipo ausência de esmalte). Todas as opacidades eram demarcadas e apresentavam as seguintes características:

- Com relação à dentição, 38 afetavam dentes permanentes;
- Com relação à cor, 35 apresentavam coloração branco-creme e seis amarelo-marrom;
- Com relação às faces, 34 afetavam faces vestibulares, quatro faces linguais/palatinas, duas faces oclusais, e uma ponta de cúspide mesiopalatina; entre as opacidades localizadas em faces livres, 34 afetavam a metade incisal, duas afetavam a metade gengival e duas afetavam ambas as metades;
- Com relação aos dentes, oito afetavam incisivos centrais superiores, cinco incisivos laterais inferiores, quatro incisivos laterais superiores, quatro incisivos centrais inferiores, quatro pré-molares inferiores, quatro molares

superiores, três pré-molares superiores, dois caninos superiores, dois caninos inferiores, dois molares inferiores, um incisivo lateral superior decíduo, um canino superior decíduo, e um molar superior decíduo.



Figura 4 – Múltiplas opacidades de esmalte em paciente com síndrome velocardiofacial

### 5.1.5 Alterações de tecido mole

Apenas duas alterações de tecido mole foram observadas, sendo um paciente com língua fissurada e um caso de alteração adquirida, com aspecto de despapilização do dorso lingual, causada por candidose não tratada na infância, segundo informações fornecidas pela família.

## 5.2 ANÁLISE CEFALOMÉTRICA EM PACIENTES COM SÍNDROME VELOCARDIOFACIAL

Os resultados para gêneros feminino e masculino foram comparados pelo teste t, que revelou ausência de diferenças estatisticamente significativas. Considerando que o estudo visava comparar pacientes com e sem malformações e que o grupo controle também era pareado para gênero, os dados foram agrupados e analisados conjuntamente para os gêneros feminino e masculino. Os dados também foram agrupados para os diferentes tipos de fissura palatina, uma vez que Heliövaara e Hurmerinta (2006) demonstraram ausência de diferenças significativas em pacientes com síndrome velocardiofacial com ou sem fissura palatina.

De acordo com o teste t, a idade dos grupos de estudo e controle não apresentou diferença estatisticamente significativa ( $14,56 \pm 5,40$  e  $14,39 \pm 5,42$ , respectivamente;  $t = -0,10$ ,  $p = 0,919$ ), variando de oito a 31 anos.

Os valores médios e desvios padrão de todas as medidas estão apresentados na Tabela 2, bem como os resultados do teste t para comparação entre grupos e respectivos valores de p.

Tabela 2 – Resultados da análise cefalométrica para a síndrome velocardiocfacial

	Medida	Estudo		Controle		t	p
		Média	dp	média	dp		
Base do crânio	NSBa	129,33	6,60	126,94	5,02	1,11	0,280
	N-Ba	92,24	6,17	95,90	3,06	2,37	0,022*
	S-Ba	37,34	4,55	41,88	2,73	3,81	0,000*
Ossos nasais	N-Na	17,45	2,79	18,58	4,01	1,03	0,307
	SNNa	107,28	8,92	113,78	6,97	2,56	0,014*
Maxila	N-ENA	45,74	4,19	45,96	3,77	0,17	0,859
	ENP-PTM	24,64	3,08	24,98	4,00	2,06	0,045*
	ENA-ENP	41,96	4,25	41,45	3,26	-0,42	0,670
	SNA	85,96	4,47	84,00	4,83	-1,32	0,192
Mandíbula	Co-Go	43,64	5,91	46,49	4,81	1,66	0,103
	ArGoMe	134,11	6,88	130,23	4,14	-2,15	0,037*
	P-Co	97,67	7,51	98,45	8,48	0,30	0,761
	SNB	81,50	3,82	79,46	5,71	-1,32	0,192
Relações maxilomandibulares	ANB	4,47	3,17	4,53	3,23	0,06	0,949
	ENA-ENP/Go-Gn	23,78	6,00	24,85	3,82	0,66	0,507
Relações dentárias	U1A-U1T/L1A-L1T	129,03	11,98	120,18	8,03	-2,74	0,009*
	Go-Gn/L1A-L1T	86,69	6,21	94,58	7,34	3,66	0,000*
	ENA-ENP/U1A-U1T	116,87	9,05	116,79	6,57	-0,03	0,974
Padrão de crescimento	ENA-Me	60,38	4,86	62,42	3,52	1,51	0,138
	N-ENA	46,45	4,18	46,27	3,79	-0,14	0,887
	N-Me	105,01	7,33	106,91	5,69	0,91	0,367
	Po-Or/Go-Me	29,73	7,47	29,95	6,58	0,09	0,923
	SNGn	64,47	3,86	66,09	4,83	1,16	0,249
Faringe	V-PFS	16,15	4,63	15,26	2,93	-0,72	0,472
	U-PFI	11,52	5,15	10,17	2,76	-1,03	0,308
	ENP-Ba	47,50	5,15	48,28	4,02	0,53	0,596
Tecido mole	ColSnLs	95,86	16,33	106,58	9,42	2,54	0,015*
	N'-Pr	44,05	3,92	44,80	4,89	0,53	0,598
	N'-Sn	49,84	3,63	51,59	4,70	1,31	0,196
	N'-Pr/Col-Sn	92,16	11,02	90,31	8,96	-0,58	0,563
	N'/Pr-G	4,43	1,64	5,20	1,44	1,57	0,123
	N'-Pr/Po-Or	116,39	6,60	117,46	5,90	0,54	0,590
	Pr/N'-Sn	12,89	2,32	14,91	2,48	2,65	0,011*

dp=desvio padrão; \* diferenças estatisticamente significativas (p<0,05)

### 5.3 DISGENESIAS DENTÁRIAS E ALTERAÇÕES DE TECIDO MOLE EM PACIENTES COM SÍNDROME G/BBB

Os 21 pacientes apresentaram idade média de 16,48 anos (variação 8,00-34,94), com um total de 493 dentes. Entre os 21 pacientes, dois apresentavam fissura completa de lábio e palato unilateral esquerda, três unilateral direita, e 16 bilateral. Vinte pacientes (95,23%) apresentaram pelo menos uma disgenesia dentária, variando de uma a 10 disgenesias por paciente, somando 98 disgenesias, sendo 69 hipoplasiantes, 24 hiperplasiantes e cinco heterotópicas.

#### 5.3.1 Disgenesias de forma

Foram observadas em 19/493 dentes, da seguinte forma:

- sete microdontias, afetando seis incisivos laterais superiores e um segundo pré-molar superior (Figura 5);
- seis hipodesenvolvimentos de cúspide, afetando a cúspide lingual do primeiro pré-molar inferior em todos os casos;
- quatro cúspides supranumerárias, afetando o lado lingual de dois primeiros pré-molares inferiores e dois segundos pré-molares inferiores;
- uma macrodontia em incisivo central superior;
- um tubérculo de Bolk em primeiro molar inferior decíduo.



Figura 5 – Microdontia de segundo pré-molar superior em paciente com síndrome G/BBB

### 5.3.2 Disgenesias de número

Foram observadas 52 alterações, representadas por 34 agenesias dentárias, causando ausência congênita de 20 incisivos laterais superiores, cinco segundos pré-molares superiores, cinco segundos pré-molares inferiores, dois incisivos centrais superiores, e dois segundos molares inferiores; e 18 dentes supranumerários, sendo 11 na região anterior inferior, quatro na região anterior superior (dois do lado direito e dois do lado esquerdo), e três na região posterior superior esquerda (Figura 6).

Agenesias dentárias foram observadas em 76,19% dos pacientes no grupo de estudo e 14,29% no grupo controle, com diferença significativa entre grupos (qui-quadrado 16,24,  $p=0,000$ ). O número médio de agenesias dentárias por paciente foi 1,66 no grupo de estudo e 0,19 no grupo controle, com diferença estatisticamente significativa ( $Z=-4,08$ ,  $p=0,000$ ). Dentes supranumerários foram observados em 33,33% dos casos no grupo de estudo e 4,76% no grupo controle, com diferença significativa (qui-quadrado 5,55,  $p=0,018$ ). O número médio de dentes supranumerários por paciente foi 0,57 no grupo de estudo e 0,04 no grupo controle, com diferença estatisticamente significativa ( $Z=-2,37$ ,  $p=0,009$ ).



Figura 6 – Agenesia de incisivos laterais e segundos pré-molares superiores bilateralmente e supranumerário anterior inferior em paciente com síndrome G/BBB

### 5.3.3 Disgenesias de posição

Foram avaliadas em 11 pacientes não submetidos a tratamento ortodôntico, revelando cinco casos em 232 dentes. Foram observados dois casos de transposição entre caninos e primeiros pré-molares superiores, dois dentes com rotação e um com retenção.

### 5.3.4 Disgenesias de estrutura

Foram observadas em 22/232 dentes, incluindo 12 hipoplasias de esmalte e dez opacidades de esmalte. Todas as hipoplasias de esmalte eram do tipo ausência de esmalte; 11 afetavam incisivos centrais superiores, sendo seis na face vestibular, quatro na face mesial e uma na face distal; uma hipoplasia de esmalte afetava a face vestibular de incisivo lateral superior. Todas as opacidades apresentavam coloração branco-creme e afetavam a metade incisal; oito afetavam faces vestibulares de incisivos centrais superiores, uma face distal de incisivo central superior, e uma face mesial de canino superior (Figura 7).



Figura 7 – Opacidades e hipoplasias de esmalte em incisivos centrais superiores e microdontia em incisivo lateral superior em paciente com síndrome G/BBB

### 5.3.5 Alterações de tecido mole

Foi observada anquiloglossia em 11/21 pacientes (52,38%). Um paciente apresentava língua fissurada.



Figura 8 – Anquiloglossia em irmãos gêmeos com síndrome G/BBB e sua mãe

### 5.4 ANÁLISE CEFALOMÉTRICA EM PACIENTES COM SÍNDROME G/BBB

No início do estudo, era prevista inclusão de pacientes com fissuras completas de lábio e palato esquerda, direita ou bilateral. Entretanto, das 23 telerradiografias disponíveis, 18 correspondiam a pacientes com fissura completa de lábio e palato bilateral, três com fissura completa de lábio e palato unilateral esquerda e dois com fissura completa de lábio e palato unilateral direita. Os resultados foram bastante discrepantes entre pacientes com fissuras unilaterais e bilaterais, bem como entre pacientes com fissuras unilaterais esquerda e direita. Por isto, considerando a amostra insuficiente de fissuras unilaterais para permitir

comparação, estes pacientes foram excluídos da análise e os resultados foram analisados apenas para fissuras completas bilaterais.

De acordo com o teste t, a idade dos grupos de estudo e controle não apresentou diferença estatisticamente significativa ( $9,03 \pm 2,43$  e  $9,05 \pm 2,41$ , respectivamente;  $t=0,01$ ,  $p=0,986$ ), variando de cinco a 16 anos.

Os valores médios e desvios padrão de todas as medidas para os grupos de estudo e controle estão apresentadas na Tabela 3, bem como os resultados do teste t para comparação entre grupos e respectivos valores de p.

Tabela 3 – Resultados da análise cefalométrica para a síndrome G/BBB

	Medida	Estudo		Controle		t	p
		média	dp	média	dp		
Base do crânio	NSBa	131,52	5,63	128,67	5,27	2,21	0,041*
	N-Ba	92,85	5,54	95,63	5,08	1,57	0,125
	S-Ba	39,63	3,99	41,04	3,37	1,14	0,259
Ossos nasais	N-Na	18,74	3,20	16,89	2,57	-1,91	0,064
	SNNa	100,93	10,91	110,30	6,02	3,18	0,003*
Maxila	N-ENA	43,40	4,12	43,88	4,40	0,33	0,736
	ENP-PTM	22,65	3,43	23,06	2,79	0,39	0,696
	ENA-ENP	41,76	3,44	42,59	4,19	0,64	0,521
	SNA	85,75	4,96	84,98	3,93	-0,51	0,610
Mandíbula	Co-Go	39,23	3,28	44,09	6,06	2,98	0,005*
	ArGoMe	133,23	4,56	130,43	6,21	-1,54	0,132
	P-Co	84,77	4,10	95,78	8,10	5,14	0,000*
	SNB	75,81	4,44	79,77	3,69	2,90	0,006*
Relações maxilomandibulares	ANB	9,91	4,08	5,21	2,56	-4,13	0,000*
	ENA-ENP/Go-Gn	23,67	5,45	21,22	3,17	-1,64	0,109
Relações dentárias	U1A-U1T/L1A-L1T	100,45	126,27	126,35	7,73	0,86	0,391
	Go-Gn/L1A-L1T	88,55	5,77	92,65	4,96	2,28	0,028*
	ENA-ENP/U1A-U1T	83,60	19,10	115,83	7,29	6,68	0,000*
Padrão de crescimento	ENA-Me	58,27	5,28	59,83	4,74	0,93	0,357
	N-ENA	43,63	4,10	44,04	4,29	0,29	0,770
	N-Me	98,66	7,39	102,15	7,69	1,38	0,174
	Po-Or/Go-Me	32,22	5,46	28,52	6,08	-1,92	0,063
	SNGn	68,92	4,90	64,28	3,60	-3,23	0,002*
Faringe	V-PFS	14,32	3,27	13,30	2,68	-1,02	0,310
	U-PFI	10,35	3,45	9,36	1,83	-1,07	0,288
	ENP-Ba	45,88	3,84	47,55	2,95	1,45	0,154
Tecido mole	ColSnLs	107,73	71,03	112,37	8,62	0,27	0,784
	N'-Pr	38,58	4,72	41,37	4,50	1,80	0,079
	N'-Sn	49,26	5,07	47,88	4,19	-0,88	0,380
	N'-Pr/Col-Sn	66,22	18,66	83,95	7,66	3,72	0,000*
	N'/Pr-G	2,46	0,69	4,24	1,12	5,72	0,000*
	N'-Pr/Po-Or	108,41	4,87	114,31	5,32	3,46	0,001*
	Pr/N'-Sn	9,11	2,99	11,95	1,65	3,52	0,001*

dp=desvio padrão; \* diferenças estatisticamente significativas ( $p < 0,05$ )



## 6 Discussão

"Estude o passado se quiser adivinhar o futuro."

*Confúcio*



## 6 DISCUSSÃO

### 6.1 DISGENESIAS DENTÁRIAS E ALTERAÇÕES DE TECIDO MOLE EM PACIENTES COM SÍNDROME VELOCARDIOFACIAL

Entre os 26 pacientes, cinco apresentaram fissura palatina e 11 fissura submucosa; insuficiência velofaríngea foi observada em dez pacientes. Nos estudos de Shprintzen em 1978 e 1981, foi observada maior porcentagem de pacientes com fissura palatina ou submucosa. Conforme mencionado anteriormente, a ocorrência de fissura palatina e insuficiência velofaríngea pode ser superestimada devido à realização de estudos em centros craniofaciais (Online Mendelian Inheritance in Man et al. 2007a). Considerando que o diagnóstico de fissura palatina é mais claro e imediato comparado à insuficiência velofaríngea, este estudo sugere, ao longo do tempo, uma maior frequência de diagnóstico da síndrome em pacientes sem fissura com insuficiência velofaríngea, o que beneficia o tratamento em época oportuna e influencia o delineamento epidemiológico da síndrome.

Disgenesias dentárias foram observadas na maioria dos pacientes, com predominância de alterações hipoplasiantes. As alterações de forma também foram significativas, principalmente representadas por hipodesenvolvimento de cúspide e alguns casos de cúspide supranumerária. Cada germe dentário tem um único nó de esmalte primário no estágio de capuz; na fase de campânula, na medida em que este desaparece, surgem nós de esmalte secundários nas regiões correspondentes às pontas das futuras cúspides em germes de molares. A presença de um segundo nó de esmalte secundário leva à formação de uma segunda cúspide, um terceiro leva a uma terceira cúspide, e assim por diante até a determinação do padrão final de cúspides. O Fgf-4 e Slit-1 são os únicos dois genes observados em nós primários e secundários e por isto podem ser os melhores marcadores moleculares da formação de nós de esmalte e, conseqüentemente, do padrão de cúspides. A função exata do nó de esmalte ainda não foi estabelecida, mas alterações em sua morfologia em germes dentários de camundongos mutantes espontâneos com formação anormal de cúspides revelam detalhes desta estrutura. Atualmente, acredita-se que o nó de esmalte representa um centro organizacional que orquestra a morfogênese das cúspides (Ten Cate et al. 2003, Thesleff 2006). Assim, a observação relativamente freqüente de hipodesenvolvimento de cúspide e cúspides

supranumerárias no presente estudo convida à realização de outros estudos para investigar uma possível relação entre os genes Fgf-4 e Slit-1 e a região cromossômica 22q11, envolvida em pacientes com síndrome velocardiocfacial.

A frequência de disgenesias de número, hiper ou hipoplasiantes, foi semelhante nos grupos de estudo e controle, demonstrando que a ocorrência de agenesias dentárias ou dentes supranumerários não é característica em pacientes com síndrome velocardiocfacial, assemelhando-se à população em geral.

A observação de rotação em 12 dentes e irrupção ectópica em 3 também não sugere associação com a síndrome. As rotações afetaram principalmente pré-molares. Coincidentemente, no início da coleta de dados, foram observados 3 pacientes consecutivos com rotação de 180° do segundo pré-molar superior esquerdo, que a princípio levou à suspeita de alguma associação com a síndrome. Entretanto, o exame dos demais pacientes não confirmou estas observações iniciais.

Opacidades de esmalte foram observadas em 41 dentes, sendo 38 em dentes permanentes, 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 tipo ausência de esmalte também foram observadas em 4 dentes, em concordância com Jensen et al. (1983) e Ryan et al. (1997), que relataram defeitos de esmalte em pacientes com síndrome velocardiocfacial. De acordo com Jensen et al. (1983), as alterações de esmalte podem estar relacionadas ao hipoparatiroidismo observado em pacientes com o fenótipo DiGeorge; entretanto, este aspecto não foi objeto de investigação no presente estudo.

## 6.2 ANÁLISE CEFALOMÉTRICA EM PACIENTES COM SÍNDROME VELOCARDIOFACIAL

Conforme salientado por Ruotolo et al. (2006), a análise da morfologia craniofacial com base em telerradiografias laterais oferece informação padronizada e quantitativa quanto ao tamanho e relação entre as estruturas velofaríngeas, entretanto fornece uma imagem bidimensional estática de uma estrutura tridimensional dinâmica. O estudo de Ruotolo et al. (2006) tem o mérito da utilização de imagens de ressonância magnética; entretanto, o grupo de estudo incluiu apenas

cinco crianças de 2,9 a 7,9 anos, constituindo uma amostra bastante reduzida em períodos muito diferentes de crescimento; além disto, os resultados foram comparados a um grupo controle não pareado. Por outro lado, Heliövaara e Hurmerinta (2006) realizaram a análise em telerradiografias laterais de 41 pacientes comparados a um grupo controle pareado, constituindo metodologia semelhante ao presente estudo.

Os pacientes com síndrome velocardiocfacial apresentaram redução significativa no comprimento da base do crânio, total e da parte posterior, discordando dos achados de Ruotolo et al. (2006), mas em concordância com Heliövaara e Hurmerinta (2006). O ângulo da base do crânio apresentou-se mais obtuso no grupo de estudo, entretanto sem diferença estatisticamente significativa, discordando de Arvystas e Shprintzen (1984), Heliövaara e Hurmerinta (2006) e Ruotolo et al. (2006), que apontaram a platibasia como característica da síndrome velocardiocfacial, mas em concordância com Glander II e Cisneros (1992), que também não observaram diferença estatisticamente significativa no ângulo da base do crânio. Em suma, os presentes resultados corroboram diferenças características na anatomia da base do crânio em pacientes com síndrome velocardiocfacial, entretanto não sustentam a hipótese de que tais diferenças possam dificultar o fechamento velofaríngeo e assim predispor à insuficiência velofaríngea.

No presente estudo, pacientes com síndrome velocardiocfacial apresentaram retrusão maxilar e redução da altura posterior da maxila; a única diferença observada na mandíbula foi aumento do ângulo goníaco. Estes resultados discordam de estudos anteriores que observaram redução (Ruotolo et al. 2006) ou aumento (Heliövaara e Hurmerinta 2006) no comprimento do palato duro, retrusão mandibular (Shprintzen et al. 1978, 1981), excesso vertical da maxila (Shprintzen et al. 1981) e retrognatia bimaxilar (Heliövaara e Hurmerinta 2006), revelando também falta de concordância entre os diferentes estudos já realizados. Heliövaara e Hurmerinta (2006) relataram ainda que a retrognatia mandibular observada em seu estudo estaria relacionada ao posicionamento posterior de todo o complexo mandibular na fossa posteriormente deslocada, o que não foi observado na presente amostra.

Os resultados também salientaram aumento do ângulo interincisal com maior inclinação lingual dos incisivos inferiores, que poderia estar relacionada à retrusão

maxilar. Os estudos anteriores não incluíram análise das relações dentárias, impedindo assim a discussão dos resultados com os achados de outros autores.

Ao contrário de Shprintzen et al. (1978) e Heliövaara e Hurmerinta (2006), no presente estudo, pacientes com síndrome velocardiofacial não apresentaram diferenças significativas no padrão de crescimento, concordando com Glander II e Cisneros (1992) e discordando assim dos demais relatos que indicam a face longa como característica da síndrome.

Na presente amostra, não foram observadas diferenças significativas na profundidade da faringe óssea, nasofaringe ou orofaringe. Ruotolo et al. (2006) não encontraram diferenças na profundidade da faringe óssea, enquanto Heliövaara e Hurmerinta (2006) observaram aumento da nasofaringe e Glander II e Cisneros (1992) observaram aumento de ambas nasofaringe e orofaringe. Os achados discrepantes relatados na literatura, somados aos presentes resultados, não sustentam a hipótese de que a insuficiência velofaríngea estaria relacionada a maiores dimensões faríngeas, conforme mencionado por Arvystas e Shprintzen (1984); assim, a insuficiência velofaríngea observada nestes pacientes parece ter etiologia muito mais funcional que anatômica.

Com relação ao perfil de tecido mole, observou-se redução do ângulo nasolabial e da profundidade nasal, comparado ao grupo controle; estes dados não foram relatados em outros estudos. A única referência à anatomia nasal foi publicada por Shprintzen et al. (1978) que, entretanto, relataram apenas aumento na largura da ponte nasal. Estes resultados sugerem que seria interessante realizar análises mais detalhadas da anatomia do nariz em norma lateral em pacientes com síndrome velocardiofacial.

### 6.3 DISGENESIAS DENTÁRIAS E ALTERAÇÕES DE TECIDO MOLE EM PACIENTES COM SÍNDROME G/BBB

Vinte de 21 pacientes avaliados apresentaram pelo menos uma disgenesia dentária, indicando assim uma frequência bastante alta; houve predominância de alterações hipoplasiantes. A predominância de fissuras bilaterais (16 de 21 pacientes no presente estudo) concorda com relatos anteriores na literatura (Parashar et al. 2005). A observação de fissuras completas de lábio e palato

unilaterais ou bilaterais nos pacientes deste estudo explica a alta frequência de microdontia e agenesia de incisivos laterais superiores.

Conforme relatado anteriormente por Brooks et al. (1992) e Parashar et al. (2005), as disgenesias de número foram significativamente mais frequentes em pacientes com síndrome G/BBB comparados ao grupo controle, sugerindo uma possível associação com a síndrome. As agenesias dentárias afetaram principalmente incisivos laterais superiores, seguidos por segundos pré-molares; estes achados são explicados pela presença de fissuras completas de lábio e palato em todos os pacientes, conforme mencionado acima, e corrobora relatos anteriores na literatura (Brooks et al. 1992).

Foi notável a ocorrência de dentes supranumerários, em número de 18 entre os 21 pacientes, dos quais 11 eram dentes supranumerários incisiformes em região anterior inferior. Esta observação foi bastante consistente e dificilmente seria um achado casual. Conforme mencionado por Thesleff (2006), dentes supranumerários são muito menos comuns que agenesias dentárias. A sobre-expressão de ectodisplasia no epitélio dentário de camundongos transgênicos (K14-Eda) causa formação de um dente extra à frente do primeiro molar (Thesleff 2006). Nos pacientes com síndrome G/BBB, a sobre-expressão de algum fator no epitélio dentário parece ocorrer consistentemente na linha média em mandíbula, levando à presença de dentes supranumerários nesta região. Conforme mencionado por outros autores, há concordância de que a síndrome se origina a partir de um defeito de campo de desenvolvimento na linha média (Cappa et al. 1987) e virtualmente todas as anomalias na síndrome representam defeitos de linha média (Opitz 1987). A observação frequente de dentes supranumerários incisiformes na região anterior inferior também pode representar um defeito de linha média e, a partir deste relato, poderia ser incluída entre as características da síndrome.

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

Anquiloglossia foi consistentemente observada em 11 de 21 pacientes, revelando frequência muito maior que a observada em populações sem síndromes, nas quais a prevalência desta alteração varia de 0,88% a 20% (Sanchez 2000, Ballard et al. 2002, Vörös-Balog et al. 2003, Ekenze et al. 2006). Opitz (1987) e

Brooks et al. (1992) já haviam relatado a ocorrência de anquiloglossia ou freio lingual curto em pacientes com síndrome G/BBB. Shaw et al. (2006) relatou a presença de anquiloglossia em pacientes com síndrome G/BBB e em suas mães; apesar de não ter sido objeto deste estudo, durante o exame clínico, algumas mães também relataram presença de anquiloglossia. A presença de anquiloglossia também pode representar um defeito de linha média e poderia ser incluída entre as características da síndrome. Estudos futuros poderiam investigar a frequência de anquiloglossia em indivíduos do gênero feminino nas famílias afetadas, a fim de determinar se a presença de anquiloglossia, à semelhança do hiperteleorbitismo (Online Mendelian Inheritance in Man 2006), poderia representar um sinal de fenótipo mais brando da síndrome em indivíduos do gênero feminino com mutações no gene MID1.

#### 6.4 ANÁLISE CEFALOMÉTRICA EM PACIENTES COM SÍNDROME G/BBB

No presente estudo, pacientes com síndrome G/BBB apresentaram aumento do ângulo da base do crânio, sugerindo uma possível associação entre a síndrome e platibasia. Ao contrário do relato de Brooks et al. (1992), não foi observado aumento no comprimento da base do crânio.

A análise da maxila e mandíbula revelou ausência de alterações dimensionais da maxila, encurtamento do ramo, redução do comprimento e retrusão da mandíbula, além de aumento do ângulo ANB indicando maior convexidade facial. Apesar de terem analisado apenas um paciente, Brooks et al. (1992) observaram características semelhantes. Em 1987, Opitz também relatou a presença de micrognatia. Parashar et al. (2005) relataram ocorrência de hipoplasia dos ossos da face, observada no presente estudo apenas para a mandíbula. A presente amostra exibiu maior inclinação lingual dos incisivos inferiores e superiores, não relatada anteriormente.

Com relação ao padrão de crescimento, houve aumento no eixo Y, em concordância com Brooks et al. (1992); entretanto, não foi observada diferença na altura facial anterior inferior, discordando dos mesmos autores. O aumento no eixo Y de crescimento foi estatisticamente significativo e indica um padrão de crescimento vertical, ao contrário do relato de braquicefalia por Opitz (1987).



---

Diferenças significativas foram observadas na anatomia do nariz em norma lateral, com maior retrusão dos ossos nasais e do tecido mole em relação à base do crânio, além da observação de nariz mais achatado, ponte nasal mais curta e redução da profundidade nasal, comparado ao grupo controle. A presença de ponte nasal larga e achatada já havia sido relatada por Opitz (1987) e Parashar et al. (2005), concordando com o presente estudo. Entretanto, a anatomia do nariz é bastante influenciada pela presença de fissuras completas de lábio e palato, observadas em todos os pacientes na presente amostra. Análises mais detalhadas da anatomia do nariz em norma lateral em pacientes com síndrome G/BBB seriam interessantes para investigar se tais alterações apresentam associação com a síndrome ou apenas achados casuais devido à presença da fissura.



## 7 Conclusões

“Um pouco de conhecimento que age vale infinitamente mais  
que muito conhecimento ocioso.”

*Kahlil Gibran*



## 7 CONCLUSÕES

Frente aos achados deste estudo, conclui-se que:

- 76,92% dos pacientes com síndrome velocardiofacial apresentaram pelo menos uma disgenesia dentária. Houve predominância de alterações hipoplasiantes, principalmente representadas por hipodesenvolvimento da cúspide lingual do primeiro pré-molar inferior e opacidades de esmalte; entretanto, a ocorrência de agenesias dentárias e dentes supranumerários foi semelhante ao grupo controle ( $p>0,05$ );
- pacientes com síndrome velocardiofacial apresentaram menor comprimento da base do crânio (total e da parte posterior); retrusão e redução da altura posterior da maxila; aumento do ângulo goníaco; aumento do ângulo interincisal; maior inclinação lingual dos incisivos inferiores; redução do ângulo nasolabial; e redução da profundidade nasal, comparado ao grupo controle ( $p<0,05$ );
- 95,23% dos pacientes com síndrome G/BBB apresentaram pelo menos uma disgenesia dentária, com predominância de alterações hipoplasiantes; a frequência de agenesias dentárias (76,19%) e dentes supranumerários (33,33%) foi significativamente maior comparada ao grupo controle (14,29% e 4,76%, respectivamente;  $p<0,05$ ). Foi observada anquiloglossia em 52,38% dos pacientes;
- pacientes com síndrome G/BBB apresentaram aumento do ângulo da base do crânio; maior retrusão dos ossos nasais; encurtamento do ramo, redução do comprimento, e retrusão da mandíbula; maior discrepância maxilomandibular, com maior convexidade facial; maior inclinação lingual dos incisivos inferiores e superiores; padrão de crescimento mais vertical; nariz mais achatado, ponte nasal mais curta, maior retrusão nasal e redução da profundidade nasal, comparado ao grupo controle ( $p<0,05$ );
- na avaliação de pacientes com hipótese diagnóstica das referidas síndromes, pode ser útil investigar a anatomia oclusal de pré-molares inferiores no caso da síndrome velocardiofacial, e presença de dentes supranumerários anteriores inferiores e anquiloglossia na síndrome G/BBB;

- a análise cefalométrica indicou diferenças significativas em diversas variáveis, servindo como parâmetro na descrição das síndromes e também exigindo protocolo de tratamento diferenciado para estes pacientes.

Referências





## REFERÊNCIAS

Álvares LC, Tavano O. Curso de radiologia em Odontologia. São Paulo: Santos; 1990. p. 178-190.

Arvystas M, Shprintzen RJ. Craniofacial morphology in the velo-cardio-facial syndrome. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1984; 4:39-45.

Ballard JL, Auer CE, Khoury JC. Ankyloglossia: assessment, incidence, and effect of frenuloplasty on the breastfeeding dyad. *Pediatrics* 2000; 110:e63.

Boehringer S, Vollmar T, Tasse C, Wurtz RP, Gillessen-Kaesbach G, Horsthemke B, Wiczorek D. Syndrome identification based on 2D analysis software. *Eur J Hum Genet* 2006; 14:1082-1089.

Brooks JK, Leonard CO, Coccaro Jr PJ. Opitz (BBB/G) syndrome: oral manifestations. *Am J Med Genet* 1992; 43:595-601.

Cappa M, Borrelli P, Marini R, Neri G. The Opitz syndrome: a new designation for the clinically indistinguishable BBB and G syndromes. *Am J Med Genet* 1987; 28:303-309.

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*. 7<sup>th</sup> ed. London: Churchill Livingstone; 2002. p. 18-35.

Dempsey JA, Skatrud JB, Jacques AJ, Ewanowski SJ, Woodson BT, Hanson PR, Goodman B. Anatomic determinants of sleep-disordered breathing across the spectrum of clinical and nonclinical male subjects. *Chest* 2002; 12:840-851.

Ekenze SO, Ikechukwu RN, Oparaocha DC. Surgically correctable congenital anomalies: prospective analysis of management problems and outcome in a developing country. *J Trop Pediatr* 2006; 52:126-131.

FDI Commission on Oral Health, Research and Epidemiology. An epidemiological index of developmental defects of dental enamel. *Int Dent J* 1982; 32:159-167.

Fukui N, Amano A, Akiyama S, Daikoku H, Wakisaka S, Morisaki I. Oral findings in DiGeorge syndrome – clinical features and histologic study of primary teeth. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000; 89:208-215.

Glander II K, Cisneros GJ. Comparison of the craniofacial characteristics of two syndromes associated with the Pierre Robin sequence. *Cleft Palate Craniofac J* 1992; 29:210-219.

Goldberg R, Marion R, Borderon M, Wiznia A, Shprintzen RJ. Phenotypic overlap between velo-cardio-facial syndrome (VCF) and the DiGeorge sequence (DGS). *Am J Hum Genet* 1985; 37:A54.

Gorlin RJ, Cohen Junior MM, Levin LS. Syndromes with unusual facies: well-known syndromes. In: Gorlin RJ, Cohen Junior MM, Levin LS. *Syndromes of the head and neck*. 3rd ed. New York: Oxford; 1990. p. 785-827.

Guion-Almeida ML, Richieri-Costa A. CNS midline anomalies in the Opitz G/BBB syndrome – report on 12 Brazilian patients. *Am J Med Genet* 1992; 43: 918-928.

Heliövaara A, Hurmerinta K. Craniofacial cephalometric morphology in children with CATCH 22 syndrome. *Orthod Craniofac Res* 2006; 9:186-192.

Jensen SB, Jacobsen P, Rotne L, Enk C, Illum F. Oral findings in DiGeorge syndrome. *Int J Oral Surg* 1983; 12:250-254.

Kreiborg S, Aduss H, Cohen Jr MM. Cephalometric study of the Apert syndrome in adolescence and adulthood. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1999; 19:1-11.

Lacassie Y, Arriaza MI. Opitz GBBB syndrome and the 22q11.2 deletion. *Am J Med Genet* 1996; 62:318.

McDonald-McGinn DM, Emanuel BS, Zackai EH. Autosomal dominant “Opitz” GBBB syndrome due to a 22q11.2 deletion. *Am J Med Genet* 1996; 64:525-526.

Oberoi S, Vargervik K. Velocardiofacial syndrome with single central incisor. *Am J Med Genet* 2005; 132A:194-197.

Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM). Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number: 188400: 14 maio 2007a. World Wide Web URL: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=188400>>

Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM). Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number: 192430: 13 mar 2007b. World Wide Web URL: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=192430>>

Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM). Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number: 300000: 3 nov 2006. World Wide Web URL: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=300000>>

Opitz JM, Frias JL, Gutenberger JE, Pellett JR. The G syndrome of multiple congenital anomalies. *Birth Defects Orig Artic Ser V* 1969a; 2:95-101.

Opitz JM, Summitt RL, Smith DW. The BBB syndrome. Familial telecanthus with associated congenital anomalies. *Birth Defects Orig Artic Ser (V)* 1969b; 2:86-94.

Opitz JM. G syndrome (hypertelorism with esophageal abnormality and hypospadias, or hypospadias-dysphagia, or "Opitz-Frias" or "Opitz-G" syndrome) – perspective in 1987 and bibliography. *Am J Med Genet* 1987; 28:275-285.

Parashar SY, Anderson PJ, Cox TC, McLean N, David DJ. Multidisciplinary management of Opitz G BBB syndrome. *Ann Plast Surg* 2005; 55:402-407.

Ruotolo RA, Veitia NA, Corbin A, McDonough J, Solot CB, McDonald-McGinn D, Zackai EH, Emanuel BS, Cnaan A, LaRossa D, Arens R, Kirschner RE. Velopharyngeal anatomy in 22q11.2 deletion syndrome: a three-dimensional cephalometric analysis. *Cleft Palate Craniofac J* 2006; 43:446-456.

Ryan AK, Goldship JA, Wilson DI, Philip N, Levy A, Seidel H, Schuffenhauer S, Oechsler H, Belohradsky B, Prieur M, Aurias A, Raymond FL, Clayton-Smith J, Hatchwell E, McKeown C, Beemer FA, Dallapiccola B, Novelli G, Hurst JA, Ignatius J, Green AJ, Winter RM, Brueton L, Brondum-Nielsen K, Stewart F, van Essen T, Patton M, Paterson J, Scambler PJ. Spectrum of clinical features associated with chromosome 22q11 deletions: a European collaborative study. *J Med Genet* 1997; 34:798-804.

Sanchez ALSF. Contribuição ao estudo das características das arcadas de recém-nascidos [dissertação]. Rio de Janeiro (RJ): Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2000.

Shaw A, Longman C, Irving M, Splitt M. Neonatal teeth in X-linked Opitz (G/BBB) syndrome. *Clin Dysmorphol* 2006; 15:185-186.

Shprintzen RJ, Goldberg RB, Lewin ML, Sidoti EJ, Berkman MD, Argamaso RV, Young D. A new syndrome involving cleft palate, cardiac anomalies, typical facies, and learning disabilities: velo-cardio-facial syndrome. *Cleft Palate J* 1978; 15:56-62.

Shprintzen RJ, Goldberg RB, Young D, Wolford L. The velo-cardio-facial syndrome – a clinical and genetic analysis. *Pediatrics* 1981; 67:167-172.

So J, Suckow V, Kijas Z, Karlscheuer V, Moser B, Winter J, Baars M, Firth H, Lunt P, Hamel B, Meinecke P, Moraine C, Odent S, Schinzel A, van der Smagt JJ, Devriendt K, Albrecht B, Gillissen-Kaesbach G, van der Burgt I, Petrij F, Faivre L, McGaughran J, McKenzie F, Opitz JM, Cox T, Schweiger S. Mild phenotypes in a series of patients with Opitz GBBB syndrome with Mid1 mutations. *Am J Med Genet* 2005; 132A:1-7.

Ten Cate AR, Sharpe PT, Roy S, Nanci A. Development of the tooth and its supporting tissues. In: Nanci A. *Ten Cate's oral histology: development, structure and function*. 6<sup>th</sup> ed. Missouri: Mosby; 2003. p. 79-110.

Tewfik HH, Ptacek JJ, Krause CJ, Latourette HB. DiGeorge syndrome associated with multiple squamous cell carcinomas. *Arch Otolaryngol* 1977; 103:105-107.

Thesleff I. The teeth. In: Ferretti P, Copp A, Tickle C, Moore G. *Embryos, genes and birth defects*. 2<sup>nd</sup> ed. Ontario: John Wiley & Sons; 2006. p. 515-535.

Vörös-Balog T, Vincze N, Bánóczy J. Prevalence of tongue lesions in Hungarian children. *Oral Dis* 2003; 9:84-87.

Yang HC, Shyur SD, Huang LH, Chang YC, Wen DC, Liang PH, Lin MT. DiGeorge syndrome associated with solitary median maxillary central incisor. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2005; 23:159-163.

Apêndices



**APÊNDICE A - Ofício de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo**



Ofício nº 255/2006-SVAPEPE-CEP

Bauru, 10 de outubro de 2006.

Prezado(a) Senhor(a)

O projeto de pesquisa encaminhado a este Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, denominado “*Estudo da prevalência de disgenesias dentárias e análise cefalométrica em pacientes com síndrome velocardiofacial e síndrome G/BBB.*”, de autoria de **GISELE DA SILVA DALBEN** desenvolvido sob sua co-orientação, foi enviado ao relator para avaliação.

Na reunião de **04/10/2006** o parecer do relator, **aprovando o projeto**, foi aceito pelo Comitê, considerando que não existem infrações éticas pendentes para início da pesquisa. Solicitamos a V.Sª a gentileza de comunicar o parecer à pesquisadora e anexar o presente ofício ao projeto, pois o mesmo será necessário para futura publicação do trabalho.

A pesquisadora fica responsável pela entrega no Serviço de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Extensão dos relatórios semestrais, bem como comunicar ao CEP todas as alterações que possam ocorrer no projeto.

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

Atenciosamente



PROF. DR. ALCEU SERGIO TRINDADE JUNIOR

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HRAC-USP

Ilmo(a) Sr(a)

Dr. Antonio Richieri-Costa

Genética – HRAC/USP

**APÊNDICE B - Carta de Informação ao Sujeito da Pesquisa****CARTA DE INFORMAÇÃO**

Prezado paciente/responsável:

O projeto de pesquisa “Prevalência de anomalias dentárias e morfologia craniofacial em pacientes com síndrome velocardiofacial e síndrome G/BBB” está sendo desenvolvido com o objetivo de estudar a ocorrência de alterações dos dentes em pacientes com estas síndromes, além do estudo de radiografias destes pacientes disponíveis nos arquivos do HRAC/USP para verificar o posicionamento dos ossos da face. A participação dos pacientes na pesquisa envolve exame simples da boca com ajuda de espelho bucal ou espátula de madeira. Em alguns casos, são obtidas fotografias dos dentes dos pacientes, que pode causar um pouco de desconforto. Os pacientes examinados para o estudo serão examinados também quanto à presença de doenças bucais como cárie e gengivite, informados de seu estado de saúde bucal e encaminhados para tratamento no Centrinho ou por carta ao profissional da cidade. Informamos que a participação neste estudo é totalmente voluntária e o paciente e/ou seu responsável pode optar por retirar sua participação a qualquer momento, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento no Centrinho. A identidade dos pacientes participantes da pesquisa não será revelada.

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 na Unidade de Ensino e Pesquisa, ou pelo telefone (14) 3235-8421.

Bauru, \_\_/\_\_/\_\_\_\_.

Nome do sujeito ou responsável: \_\_\_\_\_

Assinatura do sujeito ou responsável: \_\_\_\_\_

Nome do pesquisador responsável: Gisele da Silva Dalben

Assinatura do pesquisador responsável: \_\_\_\_\_



**APÊNDICE C - 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 da CARTA DE INFORMAÇÃO AO SUJEITO DA PESQUISA, devidamente explicada 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 “Prevalência de anomalias dentárias e morfologia craniofacial em pacientes com síndrome velocardiofacial e síndrome G/BBB”, realizada por Gisele da Silva Dalben, CROSP 65069, sob orientação do Dr. Luís Antônio de Assis Taveira, CROSP 21572.

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 tornaram-se 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 ou responsável

\_\_\_\_\_  
Assinatura do pesquisador  
responsável

Nome do pesquisador responsável: Gisele da Silva Dalben  
Endereço do pesquisador responsável: Rua Silvio Marchione, 3-20  
Cidade: Bauru Estado: SP CEP: 17012-900  
Telefone: (14) 3235-8141 Email gsdalben@usp.br  
Endereço institucional: Rua Silvio Marchione, 3-20  
Cidade: Bauru Estado: SP CEP: 17012-900  
Telefone: (14) 3235-8421

**APÊNDICE D - Formulário de Avaliação****Prevalência de anomalias dentárias e morfologia craniofacial em pacientes com síndrome velocardiofacial e síndrome G/BBB****FORMULÁRIO DE AVALIAÇÃO**

Nome: \_\_\_\_\_ RG: \_\_\_\_\_  
DN: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Etnia: \_\_\_\_\_ Gênero: \_\_\_\_\_ Região: \_\_\_\_\_  
Data do exame: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Retrospectivo / Prospectivo: \_\_\_\_\_

**Síndrome e/ou anomalias diagnosticadas:** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**Condições bucais:**

*Anomalias dentárias:* \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

*Dentes clinicamente presentes:* \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

*Dentes radiograficamente presentes:* \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

*Alterações de tecidos moles:* \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**Observações:**

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_