

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS

ALINE CRISTINA DA SILVA TREVIZAN

**Padrão de taurodontismo associado a hipodontia no detalhamento
fenotípico da síndrome de Van der Woude**

BAURU
2022

ALINE CRISTINA DA SILVA TREVIZAN

**Padrão de taurodontismo associado a hipodontia no detalhamento
fenotípico da síndrome de Van der Woude**

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

Área de Concentração: Fissuras Orofaciais e
Anomalias Relacionadas
Orientadora: Prof^a. Dr^a. Lucimara Teixeira das
Neves

Versão Corrigida

BAURU
2022

FOLHA DE APROVAÇÃO

Aline Cristina da Silva Trevizan

Dissertação apresentada ao Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências da Reabilitação, na área de concentração Fissuras Orofaciais e Anomalias Relacionadas.

Aprovado em: 22 de agosto de 2022.

Banca Examinadora

Prof. Dr. Tulio Lorenzo Olano Dextre
Instituição: CPO UNINGÁ

Profa. Dra. Denise Tostes de Oliveira
Instituição: FOB-USP

Prof. Dr. Otavio Pagin
Instituição: HRAC-USP

Profa. Dra. Lucimara Teixeira das Neves
Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais (Orientadora)



Profa. Dra. Ivy Kiemle Trindade Suedam

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

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

Prof. Dr. Carlos Gilberto Carlotti Junior – Reitor da USP
Prof. Dr. Carlos Ferreira dos Santos – Superintendente do HRAC/USP

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

Aline Cristina da Silva Trevizan

Bauru, ____ de _____ de _____.

Nota: A versão original desta dissertação/tese encontra-se disponível no Serviço de Biblioteca e Documentação da Faculdade de Odontologia de Bauru – FOB/USP.

Trevizan, Aline Cristina da Silva

Padrão de taurodontismo associado a hipodontia no detalhamento fenotípico da síndrome de Van der Woude / Aline Cristina da Silva Trevizan – Bauru, 2022.

65p.;il.; 31cm

Dissertação (Mestrado/ Fissuras Orofaciais e Anomalias Relacionadas) – Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Lucimara Teixeira das Neves

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho primeiramente à Deus, por estar ao meu lado a todo instante durante essa trajetória, por me dar forças para seguir em frente, por me dar saúde e por ter me abençoado em todo o caminho.

E aos meus pais, Ivete e Júlio, por estarem ao meu lado e sempre me apoiarem na busca por conhecimento e crescimento pessoal e profissional. Sem eles, essa vitória não seria possível.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, **Prof^a. Dr^a. Lucimara Teixeira das Neves**, por todo o apoio, companheirismo, e orientação nesses anos. Por ser fonte de inspiração quando o desânimo batia, tendo sempre as palavras certas para me amparar. O caminho não é fácil, mas quando temos alguém ao lado que nos dá o Norte, conseguimos enxergar e percorrer o caminho de uma forma mais leve. Obrigada por estar ao meu lado e me encorajar a realizar esse sonho.

Aos meus pais, **Júlio César Trevizan** e **Ivete Rosa da Silva Trevizan**, por serem meu porto seguro sempre. Sem vocês eu não estaria onde estou, e tudo o que sou é graças a vocês. Amo vocês infinitamente.

Ao meu noivo e futuro marido, **Robert Willian Olímpio**, por ter me apoiado em todo o percurso e por ter sido tão compreensivo e companheiro nas horas que precisei. Você é incrível, te amo!

Às amigas queridas da pós-graduação, em especial **Pollyana Pereira, Maria Carolina Moraes, Carolina Maia, Andrea Gonçalves, Thais Queiroz, Ana Laura e Thais Yumi**, por dividirem essa fase comigo e tornarem o caminho mais leve. Obrigada!

Ao **Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais (HRAC/USP)**, por permitir a minha formação neste centro tão qualificado e respeitado.

À **comissão de Pós-Graduação do HRAC/USP** e às funcionárias da secretaria de pós-graduação por toda ajuda recebida.

À banca examinadora, composta pelos professores titulares: **Tulio Lorenzo Olano-Dextre, Otávio Pagin** e **Denise Tostes Oliveira** e aos suplentes: **Jose Francisco**

Mateo-Castillo, Lidiane de Castro Pinto e Tiago Turri de Castro Ribeiro, pela disponibilidade em colaborar com a dissertação.

À **CAPES** pelo apoio financeiro recebido.

“A busca pelo que ainda não temos não pode se sobrepor à gratidão pelo que já alcançamos. A capacidade de estabelecer novas conquistas está intimamente ligada à nossa capacidade de reconhecer o valor de tudo o que a vida nos deu. Quem nos põe diante do novo é a gratidão.

Pe. Fábio de Melo

RESUMO

TREVIZAN ACS. Padrão de taurodontismo associado a hipodontia no detalhamento fenotípico da síndrome de Van der Woude [Dissertação]. Bauru: Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo; 2022.

Introdução: A síndrome de Van der Woude (SVW) consiste em uma anormalidade genética atribuída, em uma grande parcela de casos, a variantes no gene *IRF6*, sendo caracterizada pela presença de fístulas paramedianas no lábio inferior, fissura de lábio e/ou palato e hipodontia. O fenótipo hipodontia vem sendo considerado uma característica da síndrome devido à sua alta prevalência. No entanto, outros fenótipos dentários têm sido pouco explorados na caracterização da síndrome de Van der Woude. **Objetivo:** Investigar se existe e qual seria o padrão de ocorrência de taurodontismo associado ou não à hipodontia na síndrome de Van der Woude. **Metodologia:** Foram selecionados 110 sujeitos com diagnóstico confirmado da síndrome matriculados no Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais (HRAC/USP) e analisadas a presença de taurodontismo e/ou hipodontias nas radiografias panorâmicas arquivadas. **Resultados:** 92,72% dos sujeitos apresentaram hipodontia, 42,72% apresentaram algum grau de taurodontismo. Em 40% da amostra essas duas anomalias cursavam juntas no fenótipo dentário. Houve uma maior prevalência de hipodontia dos incisivos laterais superiores, e para o taurodontismo uma maior prevalência dos primeiros molares superiores. **Conclusão:** o taurodontismo é um fenótipo frequentemente associado a hipodontia na SVW e deve ser considerado no detalhamento fenotípico para o diagnóstico e planejamento de reabilitação dessa síndrome.

Palavras-chave: Taurodontismo. Hipodontia. Síndrome de Van der Woude.

ABSTRACT

TREVIZAN ACS. Taurodontism pattern associated with hypodontia in the phenotypic detailing of Van der Woude syndrome. Bauru: Hospital for Rehabilitation of Craniofacial Anomalies, University of São Paulo; 2022

Introduction: Van der Woude syndrome (SVW) is a genetic abnormality attributed, in a large number of cases, to variants in the IRF6 gene, characterized by the presence of paramedian fistulas in the lower lip, cleft lip and/or palate and hypodontia. The hypodontia phenotype has been considered a characteristic of SVW due to its high prevalence. However, other dental phenotypes have been comparatively underexplored in the characterization of the syndrome. **Objective:** To investigate whether there is and what would be the pattern of occurrence of taurodontism associated or not with hypodontia in Van der Woude syndrome. **Methodology:** 110 subjects with a confirmed diagnosis of the syndrome were selected at the Hospital for Rehabilitation of Craniofacial Anomalies (HRAC/USP) and analyzed for the presence of taurodontism and/or hypodontia in the archived panoramic x-rays. **Results:** 92.72% of the subjects had hypodontia, 42.72% had some degree of taurodontism. In 40% of the sample, these two anomalies co-occurred in the dental phenotype. There was a higher prevalence of hypodontia of maxillary lateral incisors, and for taurodontism a higher prevalence of maxillary first molars. **Conclusion:** Hypodontia was the most frequently found dental anomaly, which was expected, as it is already considered a characteristic of SVW. However, in almost half of the cases with hypodontia, this phenotype did not occur in isolation, but along with taurodontism. Thus, it is concluded that taurodontism is a phenotype frequently associated with hypodontia in SVW and should be considered in the phenotypic detail for the diagnosis and rehabilitation planning of this syndrome.

Keywords: Taurodontism; Hypodontia; Van der Woude syndrome

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1-	Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo (HRAC-USP)	64
Anexo 2-	Termo de permissão para uso de registros para fins científicos	65

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1-	Fístulas congênitas no lábio inferior	22
Figura 2-	Ilustração preconizada por Shifman; Chanannel (1978). Modificada por Mateo-Castillo; OlanoDextre;Neves (2015)	33
Figura 3-	Distribuição dos sujeitos em relação ao gênero	36
Figura 4-	Distribuição dos diferentes tipos de fissura na amostra	36
Figura 5-	Prevalência dos tipos de fissuras distribuídas de acordo com o gênero	37
Figura 6-	Prevalência geral das anomalias dentárias na amostra	38
Figura 7-	Distribuição dos sujeitos de acordo com a quantidade de dentes acometidos por taurodontismo na amostra	40
Figura 8-	Distribuição de taurodontismo nas arcadas superior e inferior	41
Figura 9-	Percentual de prevalência de taurodontismo nos diferentes dentes	41
Figura 10-	Prevalência de hipodontia dos dois principais grupos de dentes afetados.	47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1-	Relação dos tipos de fissura nos sujeitos com taurodontismo	39
Tabela 2-	Tipos de taurodontismo e os dentes acometidos	40
Tabela 3-	Graus de taurodontismo, número de dentes acometidos e tipo de fissura dos 47 sujeitos que apresentavam o fenótipo taurodontismo	42
Tabela 4-	Descrição detalhada das hipodontias e tipos de fissura dos 102 sujeitos com a anomalia	44
Tabela 5-	Número de dentes acometidos por hipodontia na amostra selecionada	47
Tabela 6-	Relação detalhada dos 44 sujeitos com associação entre taurodontismo e hipodontia	48

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA	21
2	OBJETIVO	28
3	CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS	30
4	RESULTADOS	36
5	DISCUSSÃO	52
6	CONCLUSÃO	57
	REFERÊNCIAS	59

1. INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA

A síndrome de Van der Woude é uma anormalidade genética predominantemente caracterizada pelo padrão autossômico dominante. Em 1845 foi descrita por Demarquay a fístula congênita no lábio inferior. No ano de 1954, Anne Van der Woude relatou pela primeira vez a síndrome, dando seu nome a ela. A autora notou a presença da fístula congênita no lábio inferior e a associou com a fissura labiopalatina, sendo que essa associação de fenótipos ocorria em 80% dos casos. Dados epidemiológicos, segundo Burdick (1986), apontam que a prevalência dessa síndrome varia de 1:40.000 para 1:100.000 nascidos vivos, e não há diferenças estatísticas significativas entre os sexos (ANGIERO et al., 2018).

Em relação ao agente etiológico, cerca de 70% dos indivíduos com a síndrome apresentam uma variante no gene *IRF6* (WÓJCICKI et al. 2016). Esse gene (*IRF6*) está localizado no braço longo do cromossomo 1 na posição 1q32 – q41 e a função dele ainda não foi completamente esclarecida (KONDO et al., 2002).

Ingrahan et al. (2006) confirmam a correlação entre variantes no *IRF6* e a síndrome de Van der Woude, sendo que as variações genéticas nesse gene também têm sido consideradas nas fissuras de lábio e palato não sindrômicas e na síndrome do Pterígio Poplíteo (SPP) (SCHUTTE et al., 2017; NEVES et al, 2019). Esta última (SSP) foi descrita pela primeira vez em 1869 por Trelat, e afeta aproximadamente 1 a cada 300.000 nascidos vivos, sendo que a síndrome do Pterígio Poplíteo apresenta fenótipos comuns à síndrome de Van der Woude. No entanto, sujeitos afetados pela síndrome do Pterígio Poplíteo também apresentam anomalias genitais, musculoesqueléticas e cutâneas, sindactilia dos dedos das mãos e pés e displasia das unhas dos pés, além de sinéquias palpebrais e orais em alguns casos (FROSTER-ISKENIUS, 1990; BENNUN et al., 2018). Em torno de 300 variantes no gene *IRF6* em indivíduos com SVW já foram identificadas (LESLIE; STANDLEY et al., 2013). Recentemente foi publicado um caso clínico das duas síndromes, síndrome de van der Woude e síndrome do Pterígio Poplíteo, associadas em uma única paciente, do sexo feminino. Os autores apoiam a hipótese de que ambas as síndromes poderiam apresentar variantes da mesma condição (DOBS ET AL., 2021).

Estudos vêm apontando que variantes em um outro gene, o *GHRL3*, poderiam também ser o agente etiológico da síndrome de Van der Woude (PEYRARD-JANVID et al., 2014). Por meio deste achado, os autores confirmaram a heterogeneidade do locus para a síndrome, e levantaram a hipótese de que mutações no *GRHL3* são mais suscetíveis de levar a fenda palatina isolada do que fissura de lábio e palato, como é citado em indivíduos com variantes no gene *IRF6*.

Clinicamente sujeitos com SVW podem apresentar fístulas congênicas no lábio inferior, fissura de lábio (FL), fissura de palato (FP) ou mesmo fissura de lábio e palato (FLP) e hipodontia; podendo apresentar apenas um ou vários desses sinais (SCHUTTE et al, 2003). Todavia, o fenótipo mais marcante da síndrome é a presença das fístulas congênicas no lábio inferior, sendo que esta pode ser a única manifestação dessa condição (SONI et al 2012).

De acordo com KAUL et al (2014), as fístulas características da SVW se apresentam como depressões no vermelhão do lábio inferior, que contém um orifício de glândulas mucosas que se projetam para o meio externo, podendo ou não haver excreção de saliva. Elas podem se apresentar dos dois lados da linha mediana do lábio inferior, chamadas bilaterais; apenas de um lado da linha mediana do lábio inferior, chamadas unilaterais; ou ocorrerem exatamente na linha mediana do lábio inferior, sendo assim classificadas como medianas (**FIGURA 1**).



Figura 1- Fístulas Congênicas no lábio inferior. A- Unilateral. B- Bilateral. C- Mediana. (ARQUIVO HRAC)

O diagnóstico da SVW é predominantemente clínico, porém investigações genéticas por meio de análise molecular também podem ser apropriadas já que a síndrome apresenta alta penetrância, em torno de 94%, porém uma expressividade variável (ANGIERO et al., 2018). Sujeitos com a síndrome podem apresentar fissura

de lábio e/ou palato somente, fístula no lábio inferior isolada, ambas as características associadas, bem como não apresentar nenhum desses sinais (KAUL et al., 2014), fazendo com que a síndrome seja muitas vezes subdiagnosticada, principalmente no que tange ao diagnóstico diferencial de fissura labiopalatina isolada.

Aqui cabe destacar que as fissuras de lábio e/ou palato podem ocorrer de forma isolada, sendo denominada de fissura não-sindrômica, ou como parte de uma síndrome quando é chamada de fissura sindrômica. Quando analisados os casos de fissura sindrômica, a SVW é a mais prevalente, acometendo cerca de 2% dos sujeitos com FLP (SCHUTTE et al. 2000; TEHRANCHI et al. 2017; BENNUN et al. 2018).

Além da fístula congênita no lábio inferior e das fissuras de lábio e/ou palato, esses indivíduos também podem apresentar outras anormalidades intraorais que devem ser diagnosticadas e tratadas em fase inicial, visando uma reabilitação funcional e estética; tais como hipodontias, hipoplasias, malformações dentárias e dentes supranumerários (ADVANI et al., 2012). Outras manifestações orais dessa síndrome incluem anquiloglossia e palato atrésico (SONI et al., 2012).

Em relação às características dentárias especificamente na síndrome de Van der Woude, Oberoi e Vangervik (2005) fizeram um estudo retrospectivo de casos cuja amostra consistia em dois grupos: um com 15 crianças com síndrome de Van der Woude apresentando FLP, e outro grupo com 15 crianças com FLP não sindrômica (grupo controle), na faixa etária de 5 a 13 anos para comparação de hipodontias entre os grupos. Os resultados desse estudo apontaram um número significativamente maior de hipodontia em indivíduos com a síndrome de Van der Woude (73%) em relação ao grupo controle ($p=0.014$). A hipodontia do segundo pré-molar também acometeu mais crianças com a síndrome do que aquelas não sindrômicas do grupo controle ($p=0.031$).

Segundo Ranta e Rintala (1982) a grande frequência de hipodontia em sujeitos com SVW encontrada em seus estudos mostra que esta pode ser considerada uma característica da síndrome. Sua pesquisa mostrou uma considerável diferença entre

pacientes com SVW (69%) e pacientes não sindrômicos do grupo controle (43%) quanto ao diagnóstico à presença de hipodontia.

Lam et al (2009) realizaram um estudo retrospectivo de 22 indivíduos com a síndrome de Van der Woude descrevendo seus sinais clínicos, com o objetivo de facilitar o diagnóstico da síndrome pelos profissionais da odontologia. Os resultados mostraram uma prevalência de 86% de fístulas no lábio inferior. Também foram diagnosticadas fissuras bilaterais de lábio e palato (32%); fissura unilateral de lábio e palato (32%); fissura submucosa (23%); e de palato duro e mole isolado (9%). A hipodontia em dentes permanentes foi encontrada em 86% dos indivíduos afetados.

Publicações de relatos de casos clínicos confirmam que a hipodontia, acometendo poucos ou inúmeros dentes, é uma anomalia dentária frequente entre sujeitos com a SVW (Sarode et al., 2011; Bardazzi et al., 2006; King et al., 2004)

Apesar dos trabalhos indicarem que as hipodontias na SVW acometem principalmente incisivos laterais e segundos pré-molares, nosso grupo publicou recentemente um relato de caso raro de múltiplas agenesias de dentes permanentes em uma paciente do sexo feminino com a síndrome de Van der Woude. A paciente apresentava ausência dos incisivos laterais permanentes superiores, três segundos pré-molares (um superior direito, um inferior direito e um inferior esquerdo) com os molares decíduos correspondentes permanecendo em suas respectivas posições, além da ausência dos germes dentários de segundos molares permanentes (um inferior direito, um superior direito e um superior esquerdo). Soma-se assim mais uma evidência da associação de hipodontia com a síndrome, nos alertando da importância de conduzir a reabilitação desses casos com um bom planejamento, visto que este deve ser multidisciplinar e envolver várias áreas da odontologia, como ortodontia e prótese ou implantes para repor a função mastigatória e levar a uma reabilitação tanto estética como funcional, tendo como consequência uma melhor qualidade de vida do indivíduo (TREVIZAN et al., 2021)

Um estudo transversal retrospectivo mais recente realizado por Awadh e colaboradores (2021-A) analisou as diferenças entre idade dentária e a idade cronológica e anomalias dentárias em indivíduos com síndrome de Van der Woude

(SVW) e comparou os mesmos dados levantados para sujeitos com fissura de palato não sindrômica (non syndromic cleft palate - NSCP) e grupo controle (não fissurado). Para isso, os autores analisaram 204 radiografias panorâmicas orais, sendo 51 de indivíduos com síndrome de Van der Woude, 51 de pessoas com NSCP e 102 dos sujeitos controle. No grupo com a síndrome de van der Woude e com NSCP, a diferença entre a idade dentária e a idade cronológica foi significativamente menor do que no grupo controle ($P = 0,002$). Quanto às anomalias dentárias investigadas, a hipodontia foi mais prevalente no grupo SVW (37,25%, $P = 0,0001$) e no grupo NSCP (19,60%, $P = 0,035$) em comparação com o grupo controle sem fissura (5,88%). As chances de hipodontia no grupo SVW foram aproximadamente o dobro em comparação ao grupo NSCP. Em sujeitos com SVW, os segundos pré-molares permanentes e os incisivos laterais permanentes superiores foram os dentes mais comumente ausentes. Os autores concluíram que a diferença entre a idade dentária em comparação com a idade cronológica em pacientes com SVW e NSCP foi diminuída, havendo ainda uma alta prevalência de hipodontia em sujeitos com SVW e NSCP, comparado com o grupo controle.

Além da hipodontia, comumente descrita nessa síndrome, o estudo de Nawa e colaboradores (2009) foi o primeiro estudo em que os autores encontraram quase 50% dos indivíduos de sua amostra com diagnóstico de taurodontismo, uma anomalia que até então não tinha sido associada à SVW, mas que já tinha sido descrita na síndrome de Down. Eles constataram nessa mesma amostra uma prevalência de 77% de hipodontia em sujeitos com SVW, sendo os dentes mais acometidos pela hipodontia os incisivos laterais superiores e os segundos pré-molares inferiores.

Awadh e colaboradores (2021-B) analisaram a prevalência, o padrão e a gravidade do taurodontismo especificamente de primeiros molares permanentes em sujeitos com a síndrome de Van der Woude e compararam esses dados aos levantados para um grupo com fissura labiopalatina não sindrômica e com um grupo controle. Para isso, foram selecionados 42 sujeitos com SVW, 42 sujeitos com fissura labiopalatina não sindrômica (FLNS) e 94 sujeitos sem fissura do grupo controle. Os autores não encontraram diferença estatística significativa entre os grupos SVW e FLNS, sendo que a prevalência de taurodontismo de primeiros molares no grupo SVW foi de 59,5% e no grupo FLNS foi de 45,2%. A prevalência e gravidade do taurodontismo nos grupos com fissura (SVW e FLNS) foram significativamente

maiores do que no grupo sem fissura (26,6%). O tipo mais encontrado de taurodontismo foi o hipotaurodontismo, e a maioria dos casos ocorreu bilateralmente (Awadh et al., 2021B).

Uma recente revisão integrativa de literatura, também publicada pelo nosso grupo de pesquisa, teve como objetivo investigar os fenótipos dentários em sujeitos com SVW. Nesta revisão, seis trabalhos foram selecionados de acordo com os critérios de inclusão estabelecidos. A revisão concluiu que o fenótipo dentário mais comumente diagnosticado na SVW é a hipodontia, o que já era esperado, visto que esta já é considerada uma característica da síndrome. Contudo, a segunda anomalia mais apontada nesse estudo foi o taurodontismo, com uma porcentagem de 46%, levando a se pensar sobre a sua correlação com a síndrome de Van der Woude, e indo além, inserindo a possibilidade de haver associação dos fenótipos hipodontia e taurodontismo nessa síndrome (TREVIZAN et al., 2019).

Nesse contexto, é possível verificar que os estudos investigando sujeitos com síndrome de Van der Woude analisaram e descreveram as características gerais da síndrome e definiram que a hipodontia faz parte do quadro clínico para o diagnóstico. No entanto, os estudos não definem outros possíveis fenótipos dentários presentes. Nessa linha, outros estudos do grupo de pesquisa da orientadora do presente trabalho vêm apontando o taurodontismo como uma característica dentária com prevalência alta nas fissuras não sindrômicas (todos os tipos) (Wechwerth et al., 2016) e demonstrou que esse fenótipo (taurodontismo) pode ser considerado na caracterização da sequência de Pierre Robin Isolada (Mateo-Castillo et al., 2019). O taurodontismo tem uma importante implicação clínica, visto que aumenta as chances de exposição pulpar em procedimentos odontológicos restauradores, além de que quando combinado com hipodontias pode aumentar a complexidade do tratamento reabilitador com ortodontia e próteses dentárias (Nawa et al., 2008). Assim, devido à alta frequência de taurodontismo apontada em outros quadros que cursam com fissuras e considerando que os estudos publicados até o momento não exploram esses fenótipos (taurodontismo e hipodontia) cursando juntos, o presente estudo teve como objetivo principal investigar se existe e qual seria o padrão de ocorrência de taurodontismo associado ou não às hipodontias na síndrome de Van der Woude.

2. OBJETIVO

2.1. OBJETIVO GERAL

Investigar se existe um padrão, e qual seria esse padrão, de ocorrência de taurodontismo associado ou não às hipodontias diagnosticados radiograficamente nos casos de síndrome de Van der Woude cursando com fissura de lábio e ou palato.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Investigar a distribuição da prevalência de hipodontias e taurodontismo, isolados e em associação, entre os diferentes tipos de fissura de lábio e/ou palato;
- Definir o arco e os dentes mais acometidos por esses fenótipos isolados ou associados nessa população.

3. CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS

Seguindo os princípios éticos e após apreciação e aprovação do Comitê de Ética em pesquisas em seres Humanos no Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo – HRAC/USP, conforme parecer consubstanciado de número 3.360.945 (**Anexo I**), foi realizado este estudo transversal observacional retrospectivo de caráter exploratório.

3.1. CASUÍSTICA

Para a coleta de dados foram analisados os prontuários de pacientes matriculados no Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais (HRAC/USP) que apresentavam diagnóstico de síndrome de Van der Woude (SVW). Para o diagnóstico das anomalias dentárias propostas (padrão de taurodontismo associado ou não à hipodontia) foram analisadas todas as radiografias desses sujeitos com SVW arquivadas no HRAC.

Método para Seleção da Casuística

Inicialmente, para a seleção da amostra, foi solicitado ao Serviço de Informática Hospitalar do HRAC/USP um levantamento de todos os pacientes cadastrados com diagnóstico de Síndrome de Van der Woude (SVW), o qual forneceu uma lista com 415 registros de prontuários de pacientes com a síndrome.

No propósito de constituir a casuística foram analisados os dados dos prontuários desses sujeitos, arquivados no setor de Arquivo de Prontuários do HRAC/USP, com o objetivo da comprovação de um diagnóstico conclusivo de Síndrome de Van der Woude e da verificação se o sujeito tinha realizado alguma radiografia, que estivesse arquivada do Setor de Radiologia do HRAC/USP, sendo estas realizadas durante o protocolo de tratamento de cada caso, não sendo de forma nenhuma solicitadas para esse estudo especificamente.

No decorrer da análise de prontuários, foram adotados os seguintes critérios de exclusão:

→ Indivíduos com diagnóstico duvidoso de Síndrome de Van der Woude

→ Indivíduos que não apresentassem uma ou mais radiografias arquivadas no sistema de imagens de seu prontuário do HRAC

Seguindo estes critérios de exclusão para a seleção de sujeitos para a casuística, dos 415 sujeitos analisados, 283 não apresentaram um diagnóstico conclusivo da SVW ou não apresentavam uma ou mais radiografias para análise, sendo assim excluídos deste estudo e restando 132 sujeitos que foram triados para a etapa de seleção de radiografias.

Método para a Seleção das Radiografias Panorâmicas

As radiografias panorâmicas que foram selecionadas para este estudo já estavam no formato digital, armazenadas no sistema informatizado do HRAC. Elas foram selecionadas previamente, usando como critério de inclusão aquelas radiografias com imagens de boa qualidade para análise.

E como critérios de exclusão:

- Radiografias com qualidade ruim (ex. borramento, pixelização) que impossibilita a análise
- Elevado número de dentes com restaurações extensas e/ou próteses que dificultem a visualização completa da câmara pulpar e da porção radicular
- Radiografias em que a maior parte dos dentes apresentavam rizogênese incompleta

Seguindo estes critérios de exclusão para a seleção das radiografias da casuística constituída na etapa anterior, dos 132 sujeitos em que foram analisadas as radiografias arquivadas, 22 foram excluídos por apresentarem radiografias que impossibilitaram análise dos fenótipos dentários propostos para este estudo. Deste modo, foram selecionados 110 casos, tendo estes na maioria duas radiografias panorâmicas por caso para as análises.

3.2. MATERIAL E MÉTODOS

Para a caracterização da amostra foram minerados nos prontuários arquivados no HRAC-USP, os dados de identificação geral (idade, sexo e tipo de fissura). O tipo de fissura foi descrito utilizando a classificação adotada no HRAC-USP, descrita por

Spina, modificada por Silva Filho. Para essa caracterização do tipo de fissura, adicionalmente foram analisadas as fotografias arquivadas no HRAC/USP, confirmando os dados descritos nos prontuários.

Para o diagnóstico radiográfico dos fenótipos dentários (taurodontismo e hipodontia) as radiografias arquivadas que foram triadas e selecionadas, foram salvas em arquivo JPEG, desta forma possibilitando a realização das análises propostas a fim de obter um diagnóstico preciso das anomalias dentárias em questão.

Antes da etapa da análise das imagens radiográficas com finalidade de diagnóstico dos fenótipos dentários propostos na amostra previamente selecionada, a aluna pesquisadora foi previamente treinada e calibrada. Essa fase de treinamento consistiu primeiramente da realização de um estudo prático radiológico de várias anomalias dentárias, seguido de um questionário para avaliação da retenção dos conhecimentos pela pesquisadora principal. Após essa primeira fase do treinamento, foi realizada a etapa de calibração da pesquisadora junto com um cirurgião dentista, radiologista expert e experiente em imaginologia odontológica. Para tal, tanto a pesquisadora como o radiologista analisaram 15 imagens radiográficas escolhidas aleatoriamente diagnosticando todas as anomalias dentárias presentes. E essa mesma análise foi repetida em um intervalo de 15 dias. Todos esses dados foram tabulados em planilhas do Microsoft Excel e foram submetidos ao teste Kappa para verificar a consistência de concordância intra-examinador e inter-examinador.

O teste intra-examinador resultou no valor 1,00, considerado “quase perfeito” de acordo com os parâmetros estabelecidos por Landi e Koch (1977). O teste inter-examinador obteve os seguintes resultados: 1,00 para agenesia dentária e 0,99 para taurodontismo, ambos sendo classificados como “quase perfeitos” de acordo os parâmetros estabelecidos por Landi e Koch (1977) e assim indicando que a pesquisadora principal estava apta para iniciar as análises radiográficas da amostra em questão (Landi e Koch, 1977).

Nas análises radiográficas das imagens foram avaliados todos os dentes permanentes. Nessas imagens foi investigado o padrão de taurodontismo e hipodontia

seguindo os parâmetros definidos pela literatura (Antonarakis e Suri, 2014). Esses critérios para o diagnóstico de cada fenótipo dentário estão descritos abaixo.

Taurodontismo: a ocorrência de taurodontismo foi avaliada por meio da análise radiográfica de primeiros e segundos molares permanentes, excluindo dentes com rizogênese incompleta e pré-molares devido à dificuldade de mensuração do tamanho das raízes, que é essencial para a fórmula proposta. As imagens radiográficas foram transferidas para o programa *Image J*, para análise e mensuração linear, realizada por meio do método de Shifman; Chanannel (1978) modificada por Mateo-Castillo; Olano-Dextre; Neves (2015) (**FIGURA 2**) a qual classifica um dente sendo taurodôntico quando, dividindo a distância entre o ponto mais baixo do teto da câmara pulpar ao ponto mais alto do assoalho da câmara pulpar (**V1**) pela distância desde o ponto mais baixo do teto da câmara pulpar ao ápice radicular (**V2**) e multiplicando por 100, resulta num valor maior ou igual a 20. Assim, o taurodontismo pode ser classificado em três graus diferentes: hipotaurodontismo, mesotaurodontismo e hipertaurodontismo. Para a classificação do taurodontismo os resultados das medidas lineares foram transferidos para uma planilha do Microsoft Office Excel 2013 (Microsoft Corp.) e aplicada a fórmula **TI = V1/ V2 x 100**.

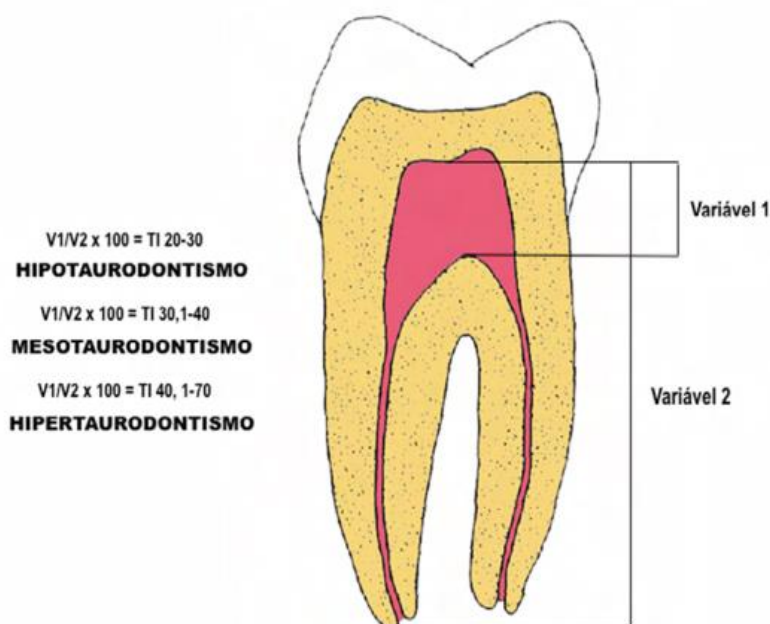


Figura 2- Ilustração preconizada por Shifman; Chanannel (1978). Modificada Mateo-Castillo; OlanoDextre; Neves (2015).

Hipodontia: A hipodontia foi diagnosticada quando constatada ausência de qualquer tecido diferencialmente calcificado (apontando para o esmalte ou dentina) na área do dente correspondente. Embora a odontogênese de pré-molares, se inicie na maioria das crianças por volta de 3 anos a 3,5 anos, isto pode variar amplamente, principalmente nos pacientes com fissura labiopalatina (RANTA., 1983). Sendo assim, foram utilizadas no mínimo duas radiografias de cada caso realizadas em anos diferentes, para confirmar a ocorrência de hipodontia verdadeira.

Os dados levantados de cada caso referentes a idade, sexo, tipo de fissura e padrão de taurodontismo e hipodontia com descrição detalhada do(s) dente(s) acometido(s) foram anotados em uma planilha do Microsoft Excel e mantidas em sigilo pela equipe de pesquisa conforme o termo de compromisso, confidencialidade e autorização de utilização de dados em projetos de pesquisa. As radiografias e fotografias, pertencentes ao arquivo do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, utilizadas nesse estudo para ilustração dos casos foram permitidas pelos respectivos pacientes, por meio da assinatura do TERMO DE PERMISSÃO PARA USO DE REGISTROS PARA FINS CIENTÍFICOS (**ANEXO II**).

Análise Estatística

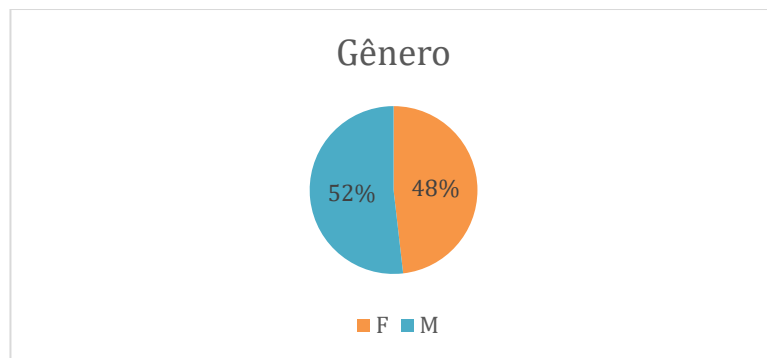
Os dados foram tabulados no programa *Microsoft Office Excel 2016* (*Microsoft Corp.*) e analisados por meio de estatísticas descritivas. Os dados anonimizados e agregados foram apresentados em números absolutos (n), com suas respectivas frequências (%).

4. RESULTADOS

4.1- Caracterização da amostra

Um total de 110 sujeitos foram selecionados, sendo 57 do gênero masculino e 53 do gênero feminino (**Figura 3**).

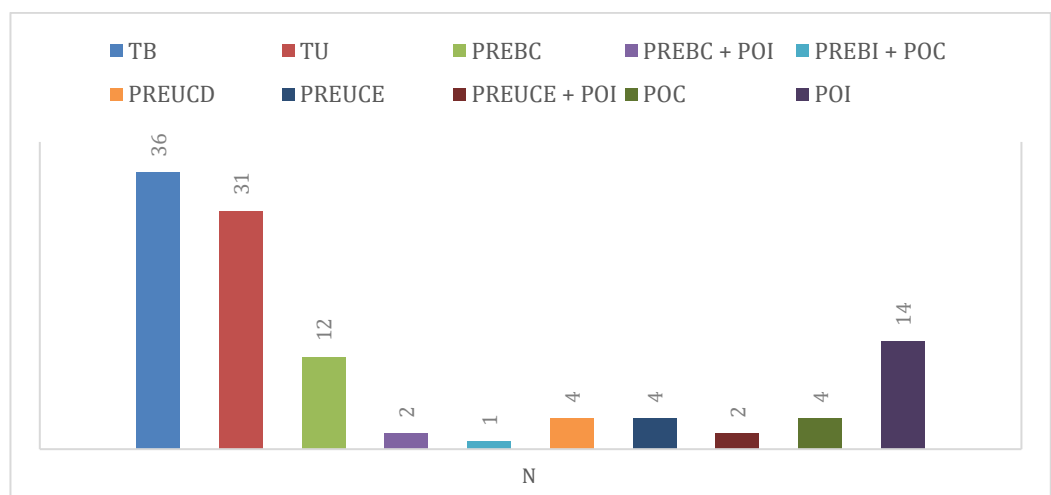
Figura 3- Distribuição dos sujeitos em relação ao gênero



A idade média dos sujeitos na época da realização das radiografias panorâmicas foi de 10,46 anos.

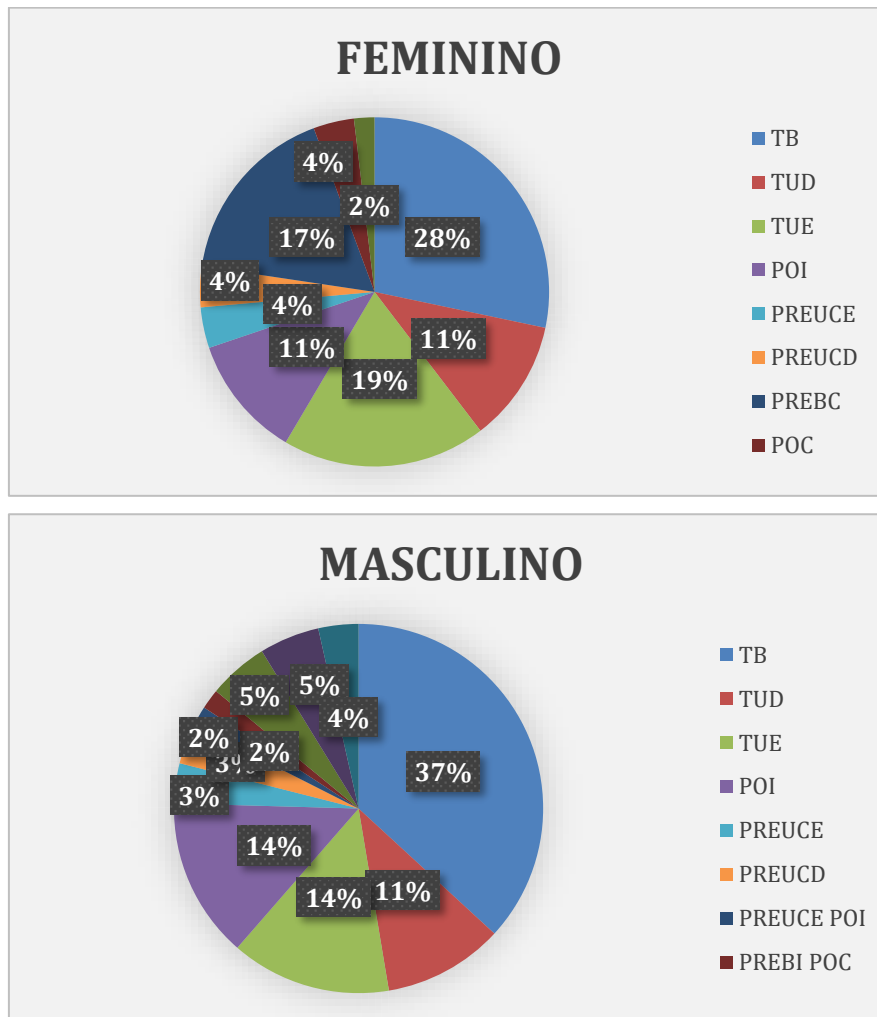
Em relação aos diferentes tipos de fissura presentes na amostra, a fissura transforame incisivo bilateral (36 sujeitos) e a fissura transforame incisivo unilateral (31 sujeitos) foram as mais prevalentes. A **Figura 4** mostra todos os tipos de fissura encontrados com seus respectivos números absolutos de casos, e a **Figura 5** relaciona os tipos de fissura com os gêneros.

Figura 4- Distribuição dos diferentes tipos de fissuras na amostra.



Legenda: TB- Fissura Transforame Bilateral; TU – Fissura Transforame Unilateral (Esquerda ou Direita); PREBC – Fissura Pré Forame Bilateral Completa; PREBI – Fissura Pré Forame Bilateral Incompleta; PREUC – Fissura Pré Forame Unilateral (Esquerda ou Direita); POI- Fissura Pós Forame Incompleta; POC- Fissura Pós Forame Completa.

Figura 5- Prevalência dos tipos de fissuras distribuídas de acordo com o gênero.

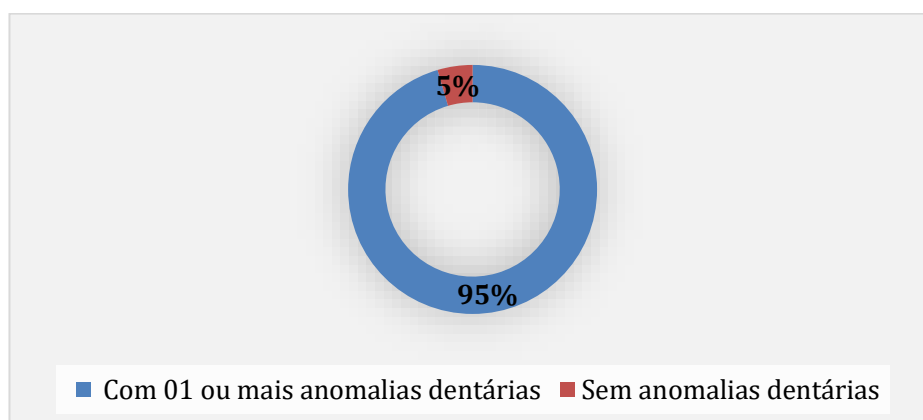


Legenda: TB- Fissura Transforame Bilateral; TU – Fissura Transforame Unilateral (Esquerda ou Direita); PREBC – Fissura Pré Forame Bilateral Completa; PREBI – Fissura Pré Forame Bilateral Incompleta; PREUC – Fissura Pré Forame Unilateral (Esquerda ou Direita); POI- Fissura Pós Forame Incompleta; POC- Fissura Pós Forame Completa.

4.2 – Prevalência geral de anomalias dentárias

Na amostra selecionada, dos 110 sujeitos, 105 apresentaram uma ou mais anomalias dentárias, e 5 não apresentaram nenhuma anomalia dentária (**Figura 6**).

Figura 6- Prevalência Geral das anomalias dentárias na amostra.



4.3 – Prevalência por tipo de fenótipo dentário

4.3.a - Taurodontismo

Para as análises do taurodontismo, 110 sujeitos foram analisados por meio de suas radiografias panorâmicas. Destes 110 sujeitos, 47 apresentaram um ou mais dentes com algum tipo de taurodontismo (hipotaurodontismo, mesotaurodontismo ou hipertaurodontismo). A prevalência de taurodontismo encontrada nessa amostra foi de 42,72%.

Em relação à distribuição do fenótipo taurodontismo entre os gêneros, foram 26 (55,31%) do gênero feminino e 21 (44,68%) do gênero masculino.

Quanto aos tipos de fissura de lábio e/ou palato desses 47 sujeitos que apresentavam algum grau de taurodontismo em suas radiografias panorâmicas, as mais prevalentes foram as fissuras transforame incisivo bilateral, acometendo um total de 15 sujeitos (31,91%), acompanhada da fissura transforame incisivo unilateral, que também acometeu 15 sujeitos com a anomalia (31,91%) sendo que destes, em 9 a fissura era do lado esquerdo e em 6 do lado direito. Em terceiro lugar ficou a fissura pós-forame incisivo

incompleta, que acometeu 6 sujeitos (12,76%). Também foram encontradas na amostra, em menor escala, sujeitos com fissura pré-forame incisivo bilateral completa, pré-forame incisivo unilateral completa, pós-forame incisivo completa e alguns pacientes com associações de fissuras, como pode ser observado na **Tabela 1**.

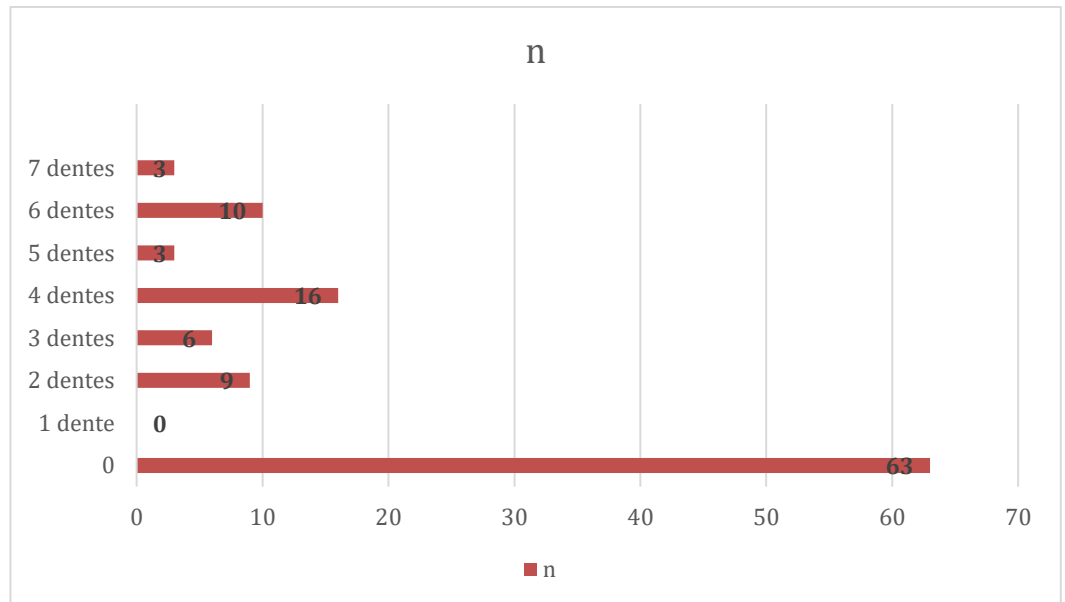
Tabela 1- Relação dos tipos de fissura nos sujeitos com taurodontismo

FISSUR A	LADO	ASSOCIAD A	N
TB			15
TU	E		9
	D		6
PREBC			2
PREBI		POC	1
PREUC	E	POI	2
			4
	D		1
POI			6
POC			1
TOTAL			47

Legenda: TB- Fissura Transforame Bilateral; TU – Fissura Transforame Unilateral (Esquerda ou Direita); PREBC – Fissura Pré Forame Bilateral Completa; PREBI – Fissura Pré Forame Bilateral Incompleta; PREUC – Fissura Pré Forame Unilateral (Esquerda ou Direita); POI- Fissura Pós Forame Incompleta; POC- Fissura Pós Forame Completa.

Nesses 110 sujeitos, todos os dentes com rizogênese completa foram analisados, e destes, 196 dentes apresentavam algum tipo de taurodontismo (hipo, meso ou hipertaurodontismo). A quantidade de dentes acometidos por essa anomalia variou de 2 a 7 dentes por sujeitos. Os dados acerca dos números de dentes acometidos estão sendo apresentados em detalhes na **Figura 7**.

Figura 7- Distribuição dos sujeitos de acordo com a quantidade de dentes acometidos por taurodontismo na amostra.



Em relação a distribuição entre os diferentes tipos de taurodontismo, houve uma maior prevalência do hipotaurodontismo (131 dentes acometidos), seguido do mesotaurodontismo (59 dentes acometidos) e por fim do hipertaurodontismo (6 dentes acometidos), totalizando 196 dentes com taurodontismo nesta amostra. Todos esses dados estão detalhados na **Tabela 2**.

Tabela 2- Tipos de taurodontismo e os dentes acometidos.

CLASSIFICAÇÃO (n)				
DENTE	HIPO	MESO	HIPER	TOTAL
16	32	10	x	42
17	15	14	3	32
26	27	10	x	37
27	17	16	1	34
36	9	x	x	9
37	10	4	1	15
46	9	2	x	11
47	12	3	1	16
TOTAL	131	59	6	196

Quanto aos arcos, o arco superior teve uma maior prevalência de dentes acometidos (74%) em relação ao arco inferior (26%) (**Figura 8**). Os quatro dentes mais acometidos pelo taurodontismo independentemente do tipo de taurodontismo foram os molares superiores, em ordem decrescente de prevalências, respectivamente os dentes 16, 26, 27 e 17. Os percentuais de prevalência estão descritos na **Figura 9**.

Figura 8- Distribuição de taurodontismo nas arcadas superior e inferior.

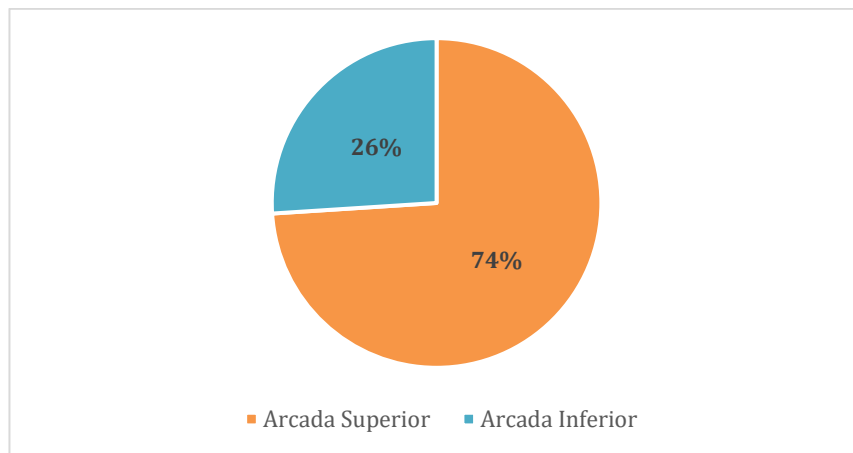
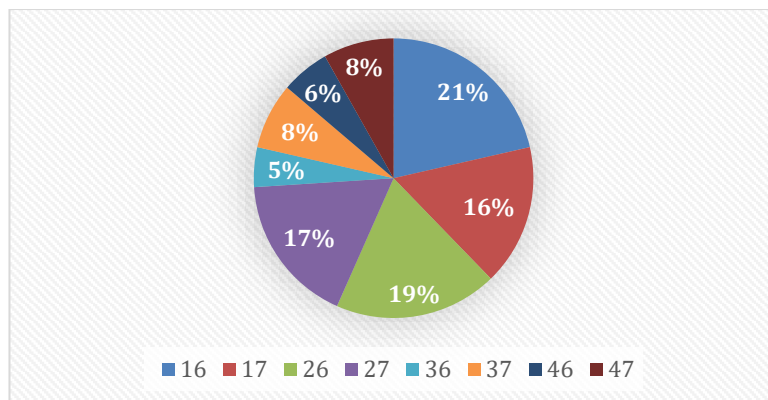


Figura 9- Percentual de prevalência de taurodontismo nos diferentes dentes



Considerando que o taurodontismo poderiam estar cursando com hipodontia, levantamos também a prevalência de taurodontismo isolado, ou seja, os casos que apresentavam somente taurodontismo no contexto da síndrome, o que ocorreu em somente 3 casos, e representa 2.72% da amostra total (de 110 casos). Assim, em 40% da amostra (44 casos de 110 sujeitos) o

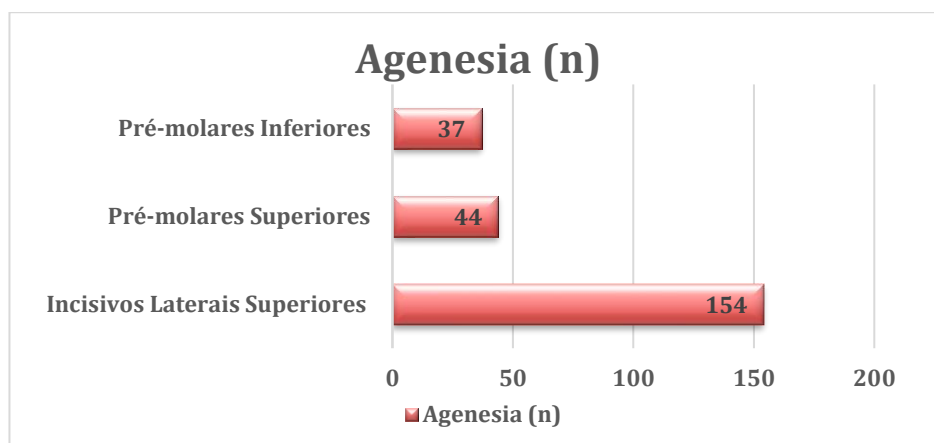
taurodontismo foi diagnosticado cursando com hipodontia, e esses dados serão apresentados a seguir, em um sub-capítulo específico dos resultados.

4.3.b – Hipodontia

Para o fenótipo hipodontia, dos 110 sujeitos analisados, 102 (92,72%) apresentavam a ausência congênita de um ou mais dentes, associadas ou não ao taurodontismo. Os dentes mais acometidos por esta anomalia foram os incisivos laterais superiores, seguidos dos segundos pré-molares superiores (**Figura 10**). A hipodontia ocorreu predominantemente cursando com fissuras completas de lábio e palato (unilaterais ou bilaterais).

Considerando que as hipodontias poderiam estar cursando com taurodontismo, levantamos também a prevalência de hipodontia isolada, ou seja, os casos que apresentavam somente hipodontia no contexto da síndrome, o que ocorreu em 58 dos 102 casos que tiveram hipodontia, e representa 57% da casuística com hipodontia. Nos 44 casos restantes (43%) a hipodontia estava associada ao taurodontismo, cujos detalhes estão apresentados no próximo tópico (**4.4- Prevalência e tipo de associações taurodontismo e hipodontia**).

Figura 10- Prevalência de hipodontia dos principais grupos de dentes afetados.



4.4- Prevalência e tipo de associações taurodontismo e hipodontia

A análise da relação de indivíduos com ambas as anomalias, taurodontismo e hipodontia cursando juntas, resultou em 44 sujeitos com esta associação, dentre os 110 que compunham a amostra, o que representa uma prevalência de 40% da amostra total. Os detalhes dessa casuística com associação de taurodontismo e hipodontia quanto ao número de dentes e ao grupo de dentes acometidos estão descritos na **Tabela 4**. Destaca-se que esses sujeitos com taurodontismo associado a hipodontia apresentaram no mínimo 4 dentes e no máximo 11 dentes acometidos por ambos os fenótipos. E ainda, para hipodontia houve dominância de incisivos laterais superiores acometidos pela anomalia. Para o taurodontismo houve predomínio de primeiros molares superiores. Nesses 44 casos de associação dos dois fenótipos, o tipo de fissura predominante, ocorrendo em 30 casos (68%), foi a fissura completa de lábio e palato (unilateral 34% e bilateral 34%).

Tabela 4- Relação detalhada dos 44 sujeitos com associação entre taurodontismo e hipodontia.

TAURO	HIPODONTIA	FISSURA
Hipo: 26 / Meso: 16,46	15,12,22,32,42	TB
Hipo: 16,47 / Meso: 27,37	12,22,32,36	PREUCE POI
Hipo: 37,46 / Meso: 16,17,26,27,47	12,22	TB
Hipo: 16,26,36	45	TUD
Hipo: 16,26,37,46,47 / Meso: 17,27	22,42	TUE
Meso: 16,26	12,35,45	TUE
Hipo: 16,17,27,47	22,45	TUE
Hipo: 16,17,26,27	12	TUD
Hipo:16,26,27 / Meso: 17	25, 12,22	TB
Hipo: 36,46 / Meso: 16,26	22	TUE
Hipo: 16,17,26,27	12,22	PREBI POC

Hipo: 37,47 / Meso: 17,27	12,22	TB
Hipo: 16,17,26	12,22,35,45	TB
Hipo: 16 / Meso: 17,26,27,37,47	22	TUE
Hipo: 16,17,26,27	12,15,25,35	TUD
Hipo: 36 / Meso: 16,17,26,27	25	POI
Hipo: 16,26	12,22	TB
Hipo: 36 / Meso: 16,17,26,27	12,22	PREBC
Hipo: 16,27	12,22	TB
Hipo: 36,46 / Meso: 16,26	12,22	TB
Hipo: 16 / Meso: 26	12,22,45	PREUCE
Hipo: 16,26	12,22,31	TB
Hipo: 16,26,17,27	35,45	POC
Hipo: 16,36,47 / Meso: 27,37 / Hiper: 17	13,12,22	TUD
Hipo: 17,47 / Meso:27	12,22	TB
Hipo: 17,27,37,47	22	PREUCE
Hipo: 16,17,27	15	POI
Hipo: 16,26,37,47 / Meso: 17,27	12,22	TB
Hipo: 16,26,37,46 / Meso: 27,47 / Hiper: 17	12,22,33	TB
Hipo: 16,17,26,27,36,46	22	PREUCE POI
Hipo: 17,26,27 / Meso: 16	12,22	TUE POC
Hipo: 16,26,27 / Meso: 17	12,25	TUD
Hipo: 16,26 / Meso: 46	12,22,35,45	POI
Hipo: 16,17,26,27,37,47	15,22,23,45	TUE
Hipo: 26,27,47 / meso: 16,17	12	PREUCD
Hipo: 16,26,36,46 / Meso: 17,27	12,22,15,25	TB
Hipo: 16,17,26,37,47 / Meso: 27	12,13,22,15,26	TB
Hipo: 16,26	22	TB

Hipo: 26 / Meso: 17, 27,37	22	TUE
Hipo: 27,36,46 / Meso: 16,17,26	12,22,15,25	PREBC
Hipo: 16,26,37,46 / Meso: 17,27	12	TUD
Hipo: 16,17,26,27	12,22	TUE
Hipo: 16,26	22,35,45	PREUCE
Hiper: 17,27,37,47	22	PREUCE

DISCUSSÃO

No contexto da caracterização dos fenótipos dentários na síndrome de Van der Woude, a ausência de até 6 dentes, anomalia dentária conhecida como hipodontia, já havia sido descrita na literatura como uma característica marcante para o diagnóstico da síndrome de Van der Woude. No entanto, poucos estudos exploraram a ocorrência de outras anomalias dentárias nos casos de síndrome de Van der Woude. O taurodontismo é um fenótipo que vem sendo apontado com alta prevalência nas fissuras não sindrômicas, e já foi associado a outras condições que cursam com fissuras, como a Sequência de Pierre Robin não sindrômica (Castillo et al., 2019). Dessa forma, considerando que taurodontismo associado a hipodontia potencialmente teria um maior impacto clínico na reabilitação de sujeitos com a síndrome e que nenhum trabalho até o momento publicou dados acerca desses dois fenótipos dentários cursando simultaneamente na síndrome de Van der Woude, o presente trabalho visa contribuir no detalhamento da síndrome de Van der Woude, especificamente na caracterização dos fenótipos dentários presentes nesta síndrome, importante do ponto de vista do planejamento para a reabilitação estética e funcional dos casos.

Um primeiro ponto a ser ressaltado no presente estudo é o tamanho amostral, visto que foram incluídos todos os sujeitos com síndrome de Van der Woude matriculados no Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais que se enquadraram no critério de inclusão proposto e que apresentavam radiografias de boa qualidade para as análises, resultando em um total de 110 casos, casuística essa superior à apresentada por outros trabalhos publicados, cujas amostras ficavam entre 13 sujeitos e no máximo 42 sujeitos (Nawa et al., 2008; Lam et al., 2010; Awadh et al., 2021-B; Ranta, 1982).

Quanto à caracterização detalhada da casuística, faz parte do quadro para diagnóstico clínico da síndrome de Van der Woude a presença de fissura oral, mas esta não ocorre obrigatoriamente em todos os casos. No presente estudo, todos os casos selecionados apresentaram algum tipo de fissura de lábio e/ou palato, uma vez que o estudo foi conduzido em um Hospital de referência no tratamento de fissuras orais. O tipo de fissura mais prevalente nessa casuística foi a fissura transforame

incisivo bilateral (36 sujeitos) seguida da fissura transforame incisivo unilateral (31 sujeitos), ou seja, a maior parte dos sujeitos desta casuística (67) apresentaram completa de lábio e palato. Quanto à predileção por gênero, na epidemiologia da síndrome de Van der Woude, na literatura os autores relatam não haver predileção, o que também foi confirmado no presente estudo (Cevenka et al. 1967; Burdick., 1985). Dos 110 sujeitos que compuseram a amostra, 57 (52%) eram do gênero masculino e 53 (48%) do gênero feminino.

A presença de hipodontia na síndrome de Van der Woude já é algo bastante reportado na literatura, com vários estudos sobre esse fenótipo (Oberoi et al., 2005; Soni et al., 2012; Trevizan et al., 2021). No presente estudo foi confirmado o achado de que a hipodontia é o fenótipo dentário predominante na síndrome de Van der Woude, pois em nossa casuística a prevalência de hipodontia foi de 92.7%.

De acordo com Ranta (1986), a prevalência de hipodontia aumenta com a severidade da fissura; e os dentes que mais se apresentam ausentes na arcada, com exceção dos terceiros molares, são o incisivo lateral superior na área da fissura, e os segundos pré-molares superiores e inferiores fora da área da fissura. Em nosso estudo os dados encontrados em relação a hipodontia estão de acordo com Ranta, resultando em 154 incisivos laterais superiores ausentes e 81 segundos pré-molares ausentes, sendo estes dois grupos de dentes os mais acometidos por esta anomalia. As anomalias dentárias congênitas apresentam uma alta prevalência em indivíduos com fissuras orais, e nesse contexto o desenvolvimento do processo alveolar na área da fissura poderia potencialmente interferir no número, tamanho e o direcionamento de irrupção dos dentes, especialmente nesta região. Em consequência disso, estas alterações são encontradas com uma maior frequência em sujeitos com fissuras orais quando comparados à população geral.

No entanto, apesar da hipodontia ser um fenótipo clássico no diagnóstico da SVW, no presente estudo nós demonstramos pela primeira vez que em quase metade dos casos que apresentam hipodontia (43%) esse não é um fenótipo isolado e ocorre acompanhado de taurodontismo.

O taurodontismo ainda é um fenótipo pouco explorado nos estudos sobre a síndrome de van der Woude (SVW). Ele foi relatado em apenas dois trabalhos que encontraram associação do taurodontismo com a SVW, analisando amostras menores e populações diferentes (Nawa et al.2008; Awadh et al., 2021-B). Nawa et al (2008) avaliando uma casuística de sujeitos americanos relataram 6 deles com pelo menos 1 dente com taurodontismo, em uma amostra de 13 casos (46%). Já Awadh et al (2021-A), obtiveram uma amostra de 42 sujeitos com SVW, e analisando somente taurodontismo de primeiros molares permanentes, encontraram um percentual de 59,54% de sujeitos com taurodontismo. Em nosso estudo com uma amostra maior de sujeitos (n=110), considerando somente o diagnóstico de taurodontismo, a prevalência dessa anomalia dentária foi de 42,72%, ou seja, 47 sujeitos apresentaram algum grau de taurodontismo, associado ou não a hipodontia. Nossos achados de prevalência são semelhantes aos encontrados por Nawa e colaboradores (2008) e inferiores aos constatados por Awadh et al., 2021-B. Comparativamente aos dados publicados por Weckwerth et al. (2016) para sujeitos com fissuras orais não sindrômicas e sujeitos controle sem fissura, cujas prevalências de taurodontismo foi respectivamente de 63% e 42,8%, o percentual de 42% de taurodontismo em sujeitos com SVW constatado no presente estudo, se aproxima daquele verificado no grupo controle do estudo de Weckwerth et al (2016).

Em relação a distribuição dos sujeitos com taurodontismo de acordo com gênero, no presente estudo houve uma maior prevalência percentual de mulheres com taurodontismo, 55,31% (26 de 47) do que homens, 44,68% (21 de 47). Esses dados corroboram os resultados de Weckwerth et al, que encontraram uma maior prevalência de taurodontismo em mulheres 63,7% (335 de 974), do que em homens 51,1% (229 de 974).

Dos 47 sujeitos que apresentaram algum grau de taurodontismo, em 44 (93,61%) o taurodontismo estava associado à hipodontia. Esse dado está de acordo com os dados obtidos por Nawa et al. (2008), em que dos 6 pacientes com taurodontismo encontrados em seu estudo, 5 apresentavam incisivos ou pré-molares ausentes.

Os dentes mais acometidos pelo taurodontismo foram os primeiros molares superiores. Especificamente, o primeiro molar superior direito foi o dente mais afetado, seguido pelo primeiro molar superior esquerdo, segundo molar superior esquerdo e segundo molar superior direito. Os molares inferiores foram os dentes que apresentaram os menores percentuais dessa anomalia, ao contrário do estudo de Awadh et al (2021-A), em que analisaram somente primeiros molares e encontraram uma maior prevalência do primeiro molar inferior esquerdo, seguido dos primeiros molares superiores de ambos os lados, e por último o primeiro molar inferior direito. Comparando com fissura não sindrômica do estudo de Weckverth, os dados se assemelham na alta ocorrência do fenótipo nos molares superiores e na baixa frequência de molares inferiores acometidos, porém no trabalho de Weckverth e colaboradores houve uma maior prevalência dos segundos molares superiores especificamente.

Qualquer anomalia dentária isolada e especialmente aquelas que ocorrem associadas, impactam diretamente na reabilitação oral de sujeitos com a SVW, que por conta da fissura oral e das fístulas paramedianas no lábio inferior cursando no quadro clínico da síndrome, necessitam desde a infância de procedimentos cirúrgicos visando a correção estética e funcional das estruturas maxilo-mandibulares. Após a queiloplastia e palatoplastia, esses pacientes muitas vezes precisam de outros procedimentos na fase adulta, como a cirurgia ortognática. A presença de taurodontismo, principalmente em graus mais severos, dificulta o tratamento ortodôntico prévio, que visa proporcionar um alinhamento adequado dos dentes nas arcadas, preparando para a cirurgia ortognática. Além disso, a presença de hipodontia não só impacta na estética e mastigação, como também faz com que a reabilitação funcional com próteses ou implantes se faça necessária. Sendo assim, é de extrema importância o detalhamento dos fenótipos dentários nessa síndrome, uma vez que essa é a síndrome mais comum envolvendo fissuras orais, e do ponto de vista da abordagem clínica, diante da constatação de anomalias dentárias ocorrendo simultaneamente, como é o caso do taurodontismo associado a hipodontia, constatados no presente estudo, o plano de tratamento para a reabilitação bucal potencialmente é muito mais complexo do que se houvesse somente uma anomalia dentária isolada.

Conclusão

A hipodontia foi a anomalia dentária mais frequentemente encontrada com prevalência de 92,7%, o que já era esperado visto que já é considerada uma característica da SVW. Contudo, em quase metade dos casos com hipodontia esta não ocorreu como um fenótipo isolado e sim associado ao taurodontismo. Dessa forma, conclui-se que o taurodontismo é um fenótipo frequentemente associado a hipodontia na SVW e deve ser considerado no detalhamento fenotípico para o diagnóstico e planejamento de reabilitação da SVW. O tipo de fissura mais frequente cursando com ambos os fenótipos foi a fissura completa de lábio e palato, com igual distribuição para unilaterais e bilaterais. O arco mais acometido por ambos os fenótipos, sejam eles isolados ou em associação foi o arco superior. Os dentes mais acometidos pelo taurodontismo foram os primeiros molares superiores. E os dentes mais acometidos pelas hipodontias foram os incisivos laterais superiores.

REFERÊNCIAS

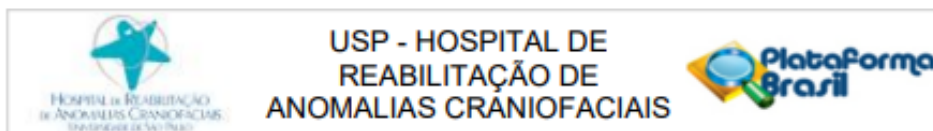
- 1- ADVANI, S. et. al. Vander Woude's syndrome: The rarest of the rare. **Contemporary Clinical Dentistry**. Mumbai, v. 3, p. s191-s193, Sep 2012. Supplement 2. doi: 10.4103/0976-237X.101089.
- 2- ANGIERO F. et. al. Clinical, histomorphological and therapeutic features of the Van der Woude Syndrome: literature review and presentation of an unusual case. **European Journal of Paediatric Dentistry**. Milano, v. 19, n. 1. p. 70-73, Mar 2018. doi: 10.23804/ejpd.2018.19.01.13.
- 3- ANTONARAKIS, G. S.; SURI, S. Prevalence and patterns of permanent tooth agenesis in patients with nonsyndromic Pierre Robin sequence. **American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics**. St. Louis, v. 145, n. 4, p. 452-460, Apr 2014. doi: 10.1016/j.ajodo.2013.11.021.
- 4- AWADH, W. et al. Dental age, agenesis, and morphological anomalies in individuals with Van der Woude syndrome and isolated cleft palate. **European Journal of Orthodontics**. London, v. 43, n. 4, p. 387-393, Aug 2021. doi: 10.1093/ejo/cjaa082.
- 5- AWADH, W. et al. Taurodontism in the first permanent molars in Van der Woude syndrome compared to isolated cleft palate. **European Journal of Orthodontics**. London, v. 43, n. 1, p. 29-35, Jan 2021. doi: 10.1093/ejo/cjaa014.
- 6- BARDAZZI, F. et. al. Van der Woude syndrome: a case report. **International Journal of Dermatology**. Philadelphia, v. 45, n. 3, p. 299-301, Mar 2006. doi: 10.1111/j.1365-4632.2006.02692.x.
- 7- BENNUN, R.D.; STEFANO, E.; MOGGI, L. E. Van der Woude and popliteal pterygium syndromes. **The Journal of Craniofacial Surgery**. Burlington, v. 20, n. 6, p. 1434-1436, Sep 2018. doi:10.1097/SCS.0000000000004698.
- 8- BURDICK, A. B. Genetic epidemiology and control of genetic expression in van der Woude syndrome. **Journal of Craniofacial Genetics and Developmental Biology**. New York, v.2, p. 99-105, 1986. Supplement.
- 9- DOBS, M. et al. Popliteal pterygium with Van Der Woude syndrome. **Cureus**. Palo Alto, v. 13, n. 7, p. e16573, Jul 2021. doi: 10.7759 / cureus.16573.

- 10-FROSTER-ISKENIUS, U. G. Popliteal pterygium syndrome. **Journal of Medical Genetics**. London, v. 27, n. 5, p. 320-326, May 1990. doi: 10.1136/jmg.27.5.320.
- 11-INGRAHAM, C. R. et al. Abnormal skin, limb and craniofacial morphogenesis in mice deficient for interferon regulatory factor 6 (Irf6). **Nature Genetics**. New York, v. 38, n. 11, p. 1335-1340, Nov 2006. doi: 10.1038/ng1903.
- 12-KAUL, B. The syndrome of pit of the lower lip and its association with cleft palate. **Contemporary Clinical Dentistry**. Mumbai, v. 5, n. 3, p. 383-385, Jul 2014.
- 13-KING, N. M.; CHEONG, C. H. L.; SANARES, A. M. E. Van der Woude syndrome: a report of two cases. **The Journal of Clinical Pediatric Dentistry**. Birmingham, v. 28, n. 3, p. 267-271, 2004. doi: 10.17796/jcpd.28.3.t250869457555q58.
- 14-KONDO, S. et. al. Mutations in IRF6 cause Van der Woude and popliteal pterygium syndromes. **Nature Genetics**. New York, v. 32, n. 2, p. 285-289, Oct 2002. doi: 10.1038/ng985.
- 15- LAM, A. K. et al. Van der Woude syndrome: dentofacial features and implications for clinical practice. **Australian Dental Journal**. Sydney, v. 55 n. 1, p. 51–58, Mar 2010. doi: 10.1111/j.1834-7819.2009.01178.x.
- 16- LANDIS, J.; KOCH, G. G. The measurement of observer agreement for categorical data. **Biometrics**. Washington, v. 33, n.1, p. 159-174, Mar 1977.
- 17-LESLIE E. J. et. al. Comparative analysis of IRF6 variants in families with Van der Woude syndrome and popliteal pterygium syndrome using public whole-exome databases. **Genetics in Medicine**. Baltimore, v. 15, n. 5, p. 338-344, May 2013. doi: 10.1038/gim.2012.141.
- 18-MATEO-CASTILLO, J. F. et al. Novel dental phenotype in non-syndromic Pierre Robin Sequence: A retrospective study. **Archives of oral biology**. Oxford, v. 97, p. 170-175, Jan 2019. doi: 10.1016/j.archoralbio.2018.10.031.
- 19-NAWA, H.; OBEROI, S.; VARGERVIK, K. Taurodontism and Van der Woude syndrome. Is there an association? **The Angle orthodontist**. Appleton, v. 78, n. 5, p. 832-837, Sep 2008. doi: 10.2319/081707-384.1.
- 20-NEVES, L. T. et al. Novel rare variations in IRF6 in subjects with non-syndromic cleft lip and palate and dental agenesis. **Oral Diseases**. Houndmills, v. 25, n. 1, p. 223-233, Jan 2019. doi: 10.1111/odi.12975.

- 21- OBEROI, S.; VARGERVIK, K. Hypoplasia and hypodontia in Van der Woude syndrome. **The Cleft Palate-Craniofacial Journal**, Pittsburgh, v. 42, n. 5, p. 459-466, Sep 2005. doi: 10.1597/04-028.1.
- 22-PEYRARD-JANVID, M. et al. Dominant mutations in GRHL3 cause Van der Woude Syndrome and disrupt oral periderm development. **American Journal of Human Genetics**. Baltimore, v. 94, n. 1, p. 23-32, Jan 2014. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.11.009.
- 23- RANTA, R. Hypodontia and delayed development of the second premolars in cleft palate children, **European Journal of Orthodontics**. London, v. 5, n. 2, p. 145–148, May 1983. doi: 10.1093/ejo/5.2.145.
- 24- RANTA, R.; RINTALA, A. Tooth anomalies associated with congenital sinuses of the lower lip and cleft lip/palate. **The Angle Orthodontist**. Appleton, v. 52, n. 3, p. 212-221, Jul 1982. doi: 10.1043/0003-3219(1982)052<0212:TAAWCS>2.0.CO;2.
- 25-SARODE, G. S. et al. Van der Woude syndrome with an unusual intraoral finding. **Indian Journal of Dental Research**, Ahmedabad, v. 22, n. 1, p. 164-165, Jan-Feb 2011. doi: 10.4103/0970-9290.79988.
- 26-SCHUTTE, B. C. et. al. *IRF6*-Related Disorders. 2003. In: **GeneReviews®** [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022. 2003 Oct 30. PMID: 20301581.
- 27-SCHUTTE, B.C. et al. A preliminary gene map for the Van der Woude syndrome critical region derived from 900 kb of genomic sequence at 1q32-q41. **Genome Research**. Cold Spring Harbor, N.Y., v. 10, n. 1, p. 81-94, Jan 2000. doi: 10.1101/gr.10.1.81.
- 28- SHIFMAN, A.; CHANANNEL, I. Prevalence of taurodontism found in radiographic dental examination of 1,200 young adult Israeli patients. **Community Dentistry and Oral Epidemiology**. Copenhagen, v. 6, n. 4, p. 200-203, Jul 1978. doi: 10.1111/j.1600-0528.1978.tb01150.x.
- 29-SONI, R. et al. Van der Woude syndrome associated with hypodontia: a rare clinical entity. **Case Reports in Dentistry**. Cairo, 2012. doi: 10.1155/2012/283946.
- 30-TEHRANCHI, A. et al. Multidisciplinary management of a patient with van der Woude syndrome: A case report. **International Journal of Surgery Case Reports**. Amsterdam, v. 30, p. 142-147, 2017. doi: 10.1016/j.ijscr.2016.11.032.

- 31-TRELAT, U. On a very rare conformation defect of the lower lip. **Journal de Médecine et de Chirurgie Pratiques**. Paris, v. 40, p. 442-445, 1869.
- 32- TREVIZAN, A. C. S. et. al. Rare and multiple hypodontia in Van der Woude syndrome: Case report. **The Cleft Palate-Craniofacial Journal**. Pittsburgh, 2021. doi: 10.1177/10556656211058265.
- 33- TREVIZAN, A. C. S. et al. Dental Phenotypes in Van der Woude Syndrome: An integrative review. **Journal of Health and Medical Research**. Brussels, v. 1, n.1, p. 42-46, 2019.
- 34-VAN DER WOUDE, A. Fistula labii inferioris congenita and its association with cleft lip and palate. **American Journal of Human Genetics**. Baltimore, v. 6, n. 2, p. 244-256, Jun 1954.
- 35- WECKWERTH, G. M. et. al. Taurodontism, root dilaceration, and tooth transposition: A radiographic study of a population with nonsyndromic cleft lip and/or palate. **The Cleft Palate-Craniofacial Journal**. Pittsburgh, v. 53, n. 4, p. 404-412, Jul 2016. doi: 10.1597/14-299.
- 36-WÓJCICKI, P.; KOZLIK, M. J.; WÓJCJCKA, K. Genetic factors in selected complex congenital malformations with Cleft defect. **Advances in Clinical and Experimental Medicine**. Wroclaw, v. 25, n. 5, p. 977-987, Sep-Oct 2016. doi: 10.17219/acem/61911.

ANEXO I



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Padrão de taurodontismo associado ou não a agenesia dentária e outros fenótipos dentários no detalhamento fenotípico da síndrome de Van der Woude.

Pesquisador: ALINE CRISTINA DA SILVA TREVIZAN

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 87176418.8.0000.5441

Instituição Proponente: Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.360.945

Apresentação do Projeto:

O projeto de pesquisa retorna a esse Comitê para apresentação de emenda conforme ofício a seguir:

"Senhora Coordenadora,

Encaminho ao Comitê de Ética em Pesquisa as seguintes solicitações de emendas ao Projeto de Pesquisa já aprovado por esse comitê intitulado "Agenesia dentária na síndrome de van der Woude" de autoria de Aline Cristina da Silva Trevizan, sob a orientação da Profa Dra Lucimara Teixeira das Neves para ser avaliado do ponto de vista ético. Ressalto que as seguintes alterações estão em destaques nos documentos anexados na Plataforma Brasil.

1. Alteração de Título de "Agenesia dentária na síndrome de van der Woude" para "Padrão de taurodontismo associado ou não a agenesia dentária e outros fenótipos dentários no detalhamento fenotípico da síndrome de van der Woude"
2. Alteração do cronograma da pesquisa, estendendo este até dezembro de 2020.
3. Alteração da finalidade do projeto de pesquisa para dissertação de mestrado
4. Inclusão da avaliação dos fenótipos: taurodontismo, dentes supranumerários, dilacerações radiculares e transposições dentárias, todos avaliados por meio de radiografias arquivadas no HRAC, na amostra dos pacientes com a síndrome de van der Woude (além da agenesia que já seria avaliada de acordo com o projeto inicialmente aprovado).

Endereço: Rua Sílvio Marchionne, 3-20
Bairro: Vila Nova Cidade Universitária **CEP:** 17.012-900
UF: SP **Município:** BAURU
Telefone: (14)3235-8421 **Fax:** (14)3234-7818 **E-mail:** cephrac@usp.br

ANEXO II



Seção de Diagnóstico Bucal

TERMO DE PERMISSÃO PARA USO DE REGISTROS PARA FINS CIENTÍFICOS

Identificação da pesquisa:

- a) Título do Projeto: Padrão de agenesia dentária e taurodontismo na síndrome de van der Woude
- b) Pesquisador Responsável: Aline Cristina da Silva Trevizan
- c) Curso/Área/Instituição: Mestrado/Odontologia/HRAC

Eu, _____, brasileiro, residente no endereço _____, na cidade de _____ - _____, RG nº _____, CPF nº _____ (responsável legal pelo paciente _____ - *em caso de menores de idade ou legalmente incapazes, adequar o texto*) permito que o pesquisador acima utilize meus registros fotográficos e radiográficos **para fins científicos** especificamente relacionados ao projeto de pesquisa acima identificado. Estou ciente de que não receberei nenhum ressarcimento ou pagamento pelo uso de meus registros e que poderei ser reconhecido(a) por terceiros.

Este consentimento pode ser revogado, sem qualquer ônus ou prejuízo à minha pessoa, a meu pedido, desde que a revogação ocorra antes da publicação.

Estou ciente de que, caso não aceite assinar este termo, receberei dos profissionais citados acima a mesma qualidade de atendimento e tratamento.

_____, _____ de _____ de 20__.

Assinatura: _____

Nome do Participante ou responsável: _____

O pesquisador se compromete a manter a confidencialidade sobre os dados coletados, bem como a privacidade de seus conteúdos, preservando integralmente o anonimato e resguardando o sigilo das informações pessoais do participante da pesquisa.

Assinatura do Pesquisador Responsável: _____