

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS

ANA LAURA HERRERA FARHA

**Hipodontia associada a fissura oral não sindrômica pode ter influência na recorrência familiar para as fissuras?**

BAURU  
2023

ANA LAURA HERRERA FARHA

**Hipodontia associada a fissura oral não sindrômica pode ter influência na recorrência familiar para as fissuras?**

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.

Orientadora: Profa. Dra. Lucimara Teixeira das Neves

**Versão Corrigida**

BAURU  
2023

Farha, Ana Laura Herrera

Hipodontia associada a fissura oral não sindrômica  
pode ter influência na recorrência familiar para as fissuras?  
/ Ana Laura Herrera Farha. - Bauru, 2022.

65 p. : il. ; 31 cm.

Dissertação (mestrado) - Hospital de Reabilitação de  
Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo,  
2023.

Orientadora: Profa. Dra. Lucimara Teixeira das Neves

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

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

Comitê de Ética do HRAC-USP  
Protocolo nº: 5.326.776  
Data: 01/04/2022



## FOLHA DE APROVAÇÃO

Ana Laura Herrera Farha

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: 27 de fevereiro de 2023.

### Banca Examinadora

Prof. Dr. José Francisco Mateo Castillo  
Instituição: CPO UNINGÁ

Profa. Dra. Cláudia Vianna Maurer Morelli  
Instituição: UNICAMP

Profa. Dra. Izabel Maria Marchi de Carvalho  
Instituição: HRAC - USP

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

---

Profa. Dra. Ivy Kiemle Trindade Suedam  
Presidente da Comissão de Pós-Graduação do HRAC-USP

Data de depósito da dissertação junto à SPG: 08/02/2023

## DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação primeiramente a Deus, por ser essencial em minha vida, autor do meu destino e por conceder-me toda sabedoria para seguir meu caminho.

A Nossa Senhora por ser minha mãe e grande intercessora.

Aos meus pais e minhas irmãs por serem minha base, meu porto seguro e minha maior motivação.

Aos meus avôs (in memoriam), que me ensinaram valores importantes para toda a vida e que sempre torceram por mim.

A toda família HRAC por todos os ensinamentos e pela oportunidade de viver essa experiência.

E a minha orientadora pelo carinho, por sempre me motivar e estimular a fazer o melhor.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus e a Nossa Senhora que me conduziram durante toda essa trajetória, permitindo inúmeras realizações ao longo da minha vida.

Aos meus pais, pelo amor, incentivo, pelos exemplos que me dão, apoio incondicional e por terem feito o possível e o impossível para me oferecerem todas as oportunidades, acreditando e respeitando minhas decisões e nunca deixando que as dificuldades acabassem com os meus sonhos, serei imensamente grata.

Às minhas irmãs que de muitas formas me incentivaram e ajudaram a correr atrás dos meus objetivos, tornando possível a concretização dessa etapa. Obrigada por serem tão compreensivas, por sempre estarem ao meu lado, serem minhas grandes amigas, agradeço de coração.

À minha orientadora por mais essa oportunidade, pelo apoio, confiança, orientação, incentivos, paciência, por toda dedicação, disponibilidade e muitos ensinamentos.

Ao Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo (HRAC-USP), por me proporcionar a honra de me formar nesse centro de referência. Ao seu superintendente e ao Programa de Pós-Graduação, por me aceitarem como aluna deste programa.

Aos funcionários do setor de Arquivo do HRAC-USP por se colocarem sempre à disposição. Aos setores odontológicos, em especial às funcionárias do setor de ortodontia, da recepção e da seção de Diagnóstico Bucal do HRAC-USP pelo trabalho em conjunto, pela colaboração, apoio e todo suporte necessário. Às funcionárias da Pós-Graduação do HRAC-USP por todo auxílio. Aos funcionários do Comitê de Ética em Pesquisa do HRAC-USP. À Flávia Cintra pelas análises estatísticas.

Aos pacientes e seus familiares, muito obrigada pela atenção, compreensão e por tornarem esse estudo possível. Eu aprendi que podemos fazer muito para tornar a vida de alguém melhor.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro na concessão da bolsa de mestrado.

A todos que de alguma forma fizeram parte da minha formação, o meu muito obrigada.

*Realizamos todas as ações por Maria, com Maria, em Maria e para Maria, a fim de fazê-las mais perfeitamente por Jesus, com Jesus, em Jesus e para Jesus.*

**S. Luís Maria Grignion de Montfort**

## RESUMO

As fissuras orais (FO) são os defeitos congênitos mais comuns entre as malformações craniofaciais. A prevalência média da FO é de 0,57 a 2,62 indivíduos para cada 1000 nascidos vivos. Frequentemente são relatados nesses indivíduos anormalidades dentárias com alta prevalência de hipodontia. Irmãos e pais de crianças com fissuras têm uma frequência significativamente maior de hipodontia. Recentemente foi observado que os mesmos genes cujas variações foram associadas à hipodontia, muitas vezes também foram considerados fatores de risco genético para FO. Logo, este estudo investigou se indivíduos com FO cursando com hipodontia em região fora da área da fissura apresentavam uma maior frequência de recorrência familiar desta anomalia craniofacial (FO) nos descendentes. Foi realizada uma análise em prontuários de indivíduos matriculados no Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais - Universidade de São Paulo (HRAC-USP), que apresentam FO não sindrômica e diagnóstico positivo e negativo de hipodontia que foram confirmados com avaliações de registros de imagens. Através de informações familiares dos participantes, identificamos se estes tiveram filhos com ou sem fissuras. A casuística geral foi composta por uma amostra de 39 participantes, sendo 9 do grupo FH (Fissura oral com Hipodontia) e 30 do grupo FI (Fissura oral Isolada, sem hipodontia). Dos 9 voluntários do grupo FH, nasceram 12 filhos e apenas 2 com FO e cada um deles de um genitor diferente. Dos 30 voluntários do grupo FI, nasceram 54 filhos e apenas 5 com fissuras de 4 genitores diferentes. Para análise estatística foi aplicado o teste qui-quadrado, adotando  $p < 0,05$  como estatisticamente significativo para comparar os dois grupos (FH e FI). Não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes ( $p = 0,517$ ). Os resultados deste estudo não foram suficientes para afirmar que indivíduos com FO associadas à presença de hipodontia têm uma maior frequência de recorrência de FO nos descendentes quando comparados a indivíduos com FO sem hipodontia. Assim como a de que a presença desta anomalia dentária pode levar a recorrência de uma FO com maior comprometimento anatômico nos descendentes. Assim como um maior número de hipodontias, nos indivíduos com FO concomitante a hipodontia, não corresponderam a uma maior taxa de recorrência de fissura nos descendentes. Porém essas hipóteses não podem ser completamente rejeitadas, uma vez que se trata de um estudo pioneiro exploratório. Para confirmar as teorias iniciais



é necessário realizar novos estudos com uma amostra mais expressiva e um maior detalhamento e pareamento dos grupos.

Palavras-chave: Hipodontia. Fenda Labial. Fissura Palatina. Recorrência

## ABSTRACT

### **Can hypodontia associated with non-syndromic oral cleft influence familial recurrence for clefts?**

Oral clefts (OC) are the most common birth defects among craniofacial malformations. The average prevalence of OC is 0.57 to 2.62 individuals for every 1000 live births. Dental abnormalities with a high prevalence of hypodontia are frequently reported in these individuals. Siblings and parents of children with clefts have a significantly higher frequency of hypodontia. It was recently observed that the same genes whose variations were associated with hypodontia were often also considered genetic risk factors for OC. Therefore, this study investigated whether individuals with orofacial cleft coursing with hypodontia in a region not affected by the cleft had a higher frequency of familial recurrence of this craniofacial anomaly (OC) in their offspring. An analysis was performed on the medical records of individuals enrolled at the Hospital for Rehabilitation of Craniofacial Anomalies - University of São Paulo (HRAC-USP), who had non-syndromic OC and positive and negative diagnoses of hypodontia, which were confirmed with evaluations of image records. Through the participants' family information, we identified whether they had children with or without clefts. The general series consisted of a sample of 39 participants, 9 in the FH group (oral cleft with hypodontia) and 30 in the FI group (isolated oral cleft, without hypodontia). Of the 9 volunteers in the FH group, 12 children were born and only 2 with FO, each from a different parent. Of the 30 volunteers in the FI group, 54 children were born and only 5 with clefts from 4 different parents.. For statistical analysis, the chi-square test was applied, adopting  $p < 0.05$  as statistically significant to compare the two groups (FH and FI). No statistically significant differences were found ( $p = 0.517$ ). The results of this study were not enough to state that individuals with OC associated with the presence of hypodontia have a higher frequency of OC recurrence in offspring when compared to individuals with OC without hypodontia. As well as that the presence of this dental anomaly can lead to the recurrence of an OC with greater anatomical impairment in the offspring. And, that a greater number of hypodontia, in individuals with OC concomitant to hypodontia, did not correspond to a higher rate of cleft recurrence in the offspring. However, these hypotheses cannot be completely rejected, since this is a pioneering exploratory study. To confirm the initial theories, it is

necessary to carry out new studies with a more expressive sample and greater detail and pairing of groups.

Keywords: Hypodontia. Cleft Lip. Cleft Palate. Recurrence

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Imagem da radiografia ortopantomográfica do arquivo do HRAC	24
Figura 2 -	Participantes analisados para o estudo: distribuição dos participantes incluídos e motivo da exclusão dos demais	27
Figura 3 -	Número de integrantes em cada grupo	27
Figura 4 -	Distribuição dos participantes do grupo FH quanto ao sexo	28
Figura 5 -	Distribuição dos participantes do grupo FI quanto ao sexo	28
Figura 6 -	Tipos de fissuras dos participantes do grupo FH	29
Figura 7 -	Tipos de fissuras dos participantes do grupo FI	30
Figura 8 -	Número de participantes distribuídos de acordo com a quantidade de dentes ausentes por participante (FH)	31
Figura 9 -	Quantidade de participantes que relataram histórico familiar positivo em cada grupo	32
Figura 10 -	Distribuição dos participantes do grupo FH em relação a recorrência familiar	33
Figura 11 -	Distribuição dos descendentes de FH em relação a presença de FO (n=2), ou ausência de FO nos descendentes (n=10)	33
Figura 12 -	Distribuição dos participantes do grupo FI em relação a recorrência nos descendentes	34
Figura 13 -	Distribuição dos descendentes de FI em relação à presença (n=5) ou ausência (n=49) de FO	34
Figura 14 -	Descrição detalhada dos casos de recorrência para FO nos descendentes nos dois grupos	35

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Resultado das análises estatísticas (Teste qui-quadrado)	36
------------	--	----

## LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

BMPs	Proteína Morfogenética Óssea
c	completa
CAAE	Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CPD	Centro de Processamento de Dados
D	Direito
E	Esquerdo
FB	Fissura Bilateral
FH	Fissura associada a Hipodontia
FI	Fissura Isolada
FO	Fissura Oral
FP	Fissura Pós-forame incisivo
FU	Fissura Unilateral
H	Hipodontia
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HRAC	Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais
i	incompleta
PIU	Fissura Pré-forame Incisivo Unilateral
Shh	Hedgehog Sônico
SNPs	Single nucleotide polymorphism
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TGFs	Fator de Crescimento de Fibroblastos
TIB	Fissura Transforame Incisivo Bilateral
TIU	Fissura Transforame Incisivo Unilateral
USP	Universidade de São Paulo

## SUMÁRIO

1	<b>INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA</b>	13
1.1	FISSURAS ORAIS	13
1.2	HIPODONTIAS	16
1.3	HIPODONTIAS ASSOCIADA ÀS FISSURAS ORAIS	18
2	<b>PROPOSIÇÃO</b>	22
2.1	OBJETIVO PRIMÁRIO	22
2.2	OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	22
3	<b>MÉTODOS</b>	23
3.1	ÉTICA, TRIAGEM E SELEÇÃO DA CASUÍSTICA	23
3.2	DIAGNÓSTICO DE HIPODONTIAS	23
3.3	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	24
3.4	PROCEDIMENTOS	25
3.5	ANÁLISE ESTATÍSTICA	26
4	<b>RESULTADOS</b>	27
5	<b>DISCUSSÃO</b>	37
6	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	45
	<b>REFERÊNCIAS</b>	46
	<b>APÊNDICES</b>	56
	<b>ANEXOS</b>	58

## 1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA

### 1.1 FISSURAS ORAIS

As fissuras orais (FO) são os defeitos congênitos mais comuns entre as malformações que afetam a face do ser humano. São resultantes de um desenvolvimento incompleto do lábio e/ou do palato e podem ser diagnosticadas ainda na gestação, durante o pré-natal por meio do exame de ultrassonografia (TRINDADE; SILVA FILHO, 2007).

As FO ocorrem precocemente na vida intrauterina, mais precisamente no período embrionário e no princípio do período fetal, fase em que a face e o palato estão se desenvolvendo, sendo que a formação craniofacial, em um contexto amplo, compreende um processo complexo, dinâmico e geneticamente controlado (FREITAS et al., 2012).

A prevalência média da FO é de 0,57 a 2,62 indivíduos para cada 1000 nascidos vivos (PANAMONTA et al., 2015). No Brasil, admite-se que essa taxa de FO oscile em torno de 1:661 (VARGAS, 2015). Existe uma variação nesses dados em relação à localização geográfica e condições socioeconômicas (JIA et al., 2009), com uma maior prevalência nos indivíduos de ascendência asiática, seguida pelos caucasianos e negros (MARAZITA et al., 2002).

As FO podem se apresentar de duas formas: como um dos fenótipos no contexto de uma síndrome, sendo chamada fissura sindrômica, ou como uma anomalia isolada, denominada de fissura não sindrômica ou fissura isolada. Estudos sugerem que cerca de 70% dos casos são fissuras isoladas, não associadas a síndromes ou malformações (IMPELLIZZERI et al., 2019). Os outros 30% dos casos ocorrem como um padrão de malformações múltiplas e são classificados como uma síndrome conhecida geralmente relacionada a alterações cromossômicas, distúrbios mendelianos ou mesmo exposição a um teratôgeno conhecido.

As FO são consideradas uma condição complexa, cuja etiologia está associada a vários fatores, o que caracteriza um padrão de etiologia multifatorial, ou seja, condição causada por uma combinação de fatores, tanto genéticos como ambientais (DAVEY SMITH et al., 2005). Assim, qualquer fator ou agente físico, químico ou biológico que possa interferir na diferenciação, migração e proliferação das células da crista neural, que compreendem um grupo de células com papel importante



na formação da face, tem potencial para levar a ocorrência de fissuras orais (FREITAS et al., 2012). As diferenças geográficas e étnicas observadas na prevalência dessa condição, também podem refletir em variações nos fatores de risco genéticos e ambientais (DIXON et al., 2011).

Os fatores ambientais mais citados na literatura incluem tabagismo ativo e passivo, etilismo materno e paterno durante o período periconcepcional, escolaridade materna inferior ao ensino médio, escolaridade paterna (MBUYI-MUSANZAYI et al., 2018; ATLOÉ et al., 2020) e condições maternas como deficiência nutricional, uso de medicamentos específicos, doenças, incluindo asma brônquica, pré-eclâmpsia, ameaça de aborto e gestações complicadas por diabetes gestacional (MOSSEY et al., 2009; ESHETE et al., 2020; KÖHLER et al., 2021; AN et al., 2022). Segundo Wehby e colaboradores (2012), as condições ambientais nutricionais ou exposição a agentes tóxicos podem contribuir diretamente para casos de FO (WEHBY et al., 2012).

Já entre os fatores genéticos, estudos investigando genes candidatos, utilizando inúmeras abordagens metodológicas diferentes, apontam associação a um grande número de genes. Dentre os diversos genes candidatos estão *IRF6*, *MSX1*, *WNT9B*, *FGFR1*, *FGF10*, *PAX9*, *PAX7*, *SOX9*, *COL11A1*, *GRHL3*, *TBX22*, *TP63*, com 30 a 40 genes normalmente rastreados em painéis de genes de diagnóstico clínico de FO (AMARILLO; DIPPLE; QUINTERO-RIVERA, 2013; LUDWING et al., 2017; YU et al., 2017; CONCERT GENETICS, 2021). Desta forma, a genética da FO mostra uma herança complexa.

No entanto, existe uma importante lacuna de conhecimento na compreensão da genética de FO. Não há consenso sobre qual modelo melhor descreve o modo de herança de FO. Nesse sentido, estudos afirmam que FO tem uma etiologia genética complexa, com um número desconhecido de loci que pode variar acentuadamente entre populações, grupos étnicos e/ou fenótipos de fissura (VIEIRA 2003).

A FO pode ser esporádica ou familiar. Aproximadamente 80% dos casos são esporádicos, indicando, assim, um papel para mutações de novo (MOSSEY; MODELL, 2012).

Ainda no contexto da investigação do componente genético são frequentemente avaliados e apontados a consanguinidade parental e a recorrência familiar. A consanguinidade parental tem sido fortemente associada ao risco aumentado de FO não sindrômica (SILVA et al., 2019).

Quanto ao histórico familiar positivo para fissuras orais, este tem sido encontrado em 30-40% dos casos, em maior frequência nas fissuras transforame incisivo, unilateral e bilateral, com 36% dos casos (BRITO et al., 2011; FIGUEIREDO et al., 2015; SILVA et al., 2018; SILVA et al., 2022).

Parentes de primeiro grau de famílias com FO têm risco 32 vezes maior de recorrência em comparação com aqueles sem histórico familiar. À medida que o parentesco fica mais distante, o risco relativo de fissuras nas famílias afetadas diminui. O risco relativo em parentes de terceiro grau não é significativamente diferente do controle de base populacional (SIVERTSEN et al., 2008). Quanto mais próximo o parentesco, maior o compartilhamento de alelos.

No estudo de Sivertsen e colaboradores (2008) os autores apontaram que a prevalência de fissuras nos descendentes de mães com fissura foi de 3,6% e nos descendentes quando ambos os pais apresentam fissuras foi de 4,7%, enquanto a prevalência para casais sem fissuras foi de 0,2%. Após o nascimento de uma criança com FO de um genitor com essa mesma alteração, o risco de um outro filho também nascer com fissura aumenta para 15,8%. Porém, pais não afetados com uma criança afetada têm um risco de 4,4% de ter outra criança nascida com FO (SIVERTSEN et al., 2008).

Quanto a ocorrência de fissuras entre irmãos, a recorrência é por volta de 4%, em comparação com 0,2% para irmãos de bebês não afetados (MITCHELL; CHRISTENSEN, 1996; SIVERTSEN et al., 2008; WEHBY et al., 2012). Há uma concordância significativamente maior para FO não sindrômica entre pares de gêmeos monozigóticos (40–60%) em comparação com gêmeos dizigóticos (3–5%) (CHRISTENSEN; FOGH - ANDERSEN, 1993; JUGESSUR; FARLIE; KILPATRICK, 2009). O risco de recorrência também parece estar relacionado à gravidade da fenda; 4,6% dos irmãos com FO bilateral tiveram recorrências, em oposição a 2,5% dos irmãos com fissuras unilaterais (GROSEN et al., 2010). E essa ocorrência também é maior quando há 3 ou mais irmãos com fissuras orais, quando o pai ou a mãe têm a anomalia ou quando há FO completa bilateral na história familiar (BADR et al., 2020).

A história familiar tem sido um dos fatores mais importantes associado a ocorrência de FO (BEATY; MARAZITA; LESLIE, 2016; SILVA et al., 2022). O fato de ter um parente com fissura parece representar um alto risco em comparação com a população em geral sem histórico positivo para a fissura na família, mas este risco é decrescente com o aumento da distância genética entre os parentes (GROSEN et al.,

2010). A forte agregação familiar é atribuída ao modelo de limiar multifatorial de herança característico das FO, no qual há a probabilidade de compartilhar alelos idênticos por descendência, independentemente de um, alguns ou muitos genes contribuírem para o risco (BEATY; MARAZITA; LESLIE, 2016).

O padrão do tipo de fissura na recorrência familiar, mais forte para a fissura palatina isolada, sugere um possível componente genético maior para esse tipo de fissura do que para a fissura de lábio com ou sem envolvimento do palato (SILVA et al, 2022). Essas diferenças de risco para os dois tipos de fissuras indicam possivelmente causas relativamente distintas. Sivertsen e colaboradores (2008) apontam ainda que a gravidade anatômica não afeta o risco de recorrência em parentes de primeiro grau (SIVERTSEN et al., 2008).

A idade avançada dos pais também foi associada ao maior risco de fissuras orais (POLEDNAK, 1976). A idade dos pais parece também contribuir para a gravidade da fissura, pois pais mais velhos apresentam maior risco de ter filhos com fissura completa do que pais mais jovens. O risco de FO aumenta com a idade materna quando associada a idade paterna ultrapassando os 29 anos. Este risco é ainda maior quando ambos têm idade avançada (HERMANN et al., 2018).

## 1.2 HIPODONTIA

A hipodontia é a anomalia dentária mais comum nos seres humanos. Ela é caracterizada pela ausência congênita de um ou mais dentes devido a uma falha no desenvolvimento e pode afetar as dentaduras decídua e permanente (SUZUKI et al., 2017).

Do ponto de vista embriológico, o desenvolvimento da dentição humana necessita de uma série de interações de sinalização epitêlio-mesenquimal facilitadas por comunicações intrincadas entre diferentes moléculas de sinalização e vias genéticas (JUSSILA; THESLEFF, 2012). Assim a hipodontia é considerada como o resultado de um transtorno da lâmina dentária impedindo a formação do germe dentário (DÍAZ-PÉREZ; ECHAVERRY-NAVARRETE, 2009).

As lâminas dentárias da maxila e mandíbula são formadas por volta da 6ª semana de vida intrauterina. Logo após, por volta da 8ª semana, inicia-se o desenvolvimento dos dentes decíduos. E entre a 10ª e 13ª semana, ocorre a formação

dos botões dos dentes permanentes em desenvolvimento (KULKARNI; AGRAWAL; KHEUR, 2011; JUURI; BALIC, 2017).

A proliferação do ectoderma oral dentro da lâmina dentária leva à formação de botões dentários. Esses botões possuem determinantes genéticos para a transcrição de proteínas responsáveis por iniciar os sinais que eventualmente regulam o número de dentes que se formarão, a morfologia e estrutura dos mesmos (KULKARNI; AGRAWAL; KHEUR, 2011; JUURI; BALIC, 2017). Assim, considerando a cascata de eventos moleculares, uma falha na iniciação da lâmina dentária potencialmente poderia levar a ocorrência de hipodontia (JUURI; BALIC, 2017).

Existem diversas vias moleculares para a odontogênese, porém as vias mais conhecidas incluem proteína morfogenética óssea (BMPs), fator de crescimento de fibroblastos (TGFs), fator de necrose tumoral, hedgehog sônico (Shh) e vias Wnt. Até então já foram descritos mais de 300 genes participando ativamente da odontogênese (YIN; BIAN, 2015; YE; ATTAIE, 2016; JUURI; BALIC, 2017).

A etiologia da hipodontia é considerada como multifatorial, envolvendo genes, fatores ambientais e sua interação, levando a padrões fenotípicos específicos (COBOURNE, 2007; MATALOVA et al., 2008). Assim, em princípio, qualquer alteração da interação de sinalização durante a odontogênese atribuída a fatores genéticos ou a influências ambientais pode levar ao desenvolvimento anormal do dente (RAKSHAN, 2015).

Além das famílias de genes apresentados acima que são considerados genes candidatos para a ocorrência dessa anomalia, alguns dos fatores ambientais que podem afetar a proliferação das células dos brotos dentários e levar a ocorrência de hipodontia são infecções, como osteomielite ou rubéola materna; traumas orofaciais durante a odontogênese; exposição a medicamentos como talidomida e agentes quimioterápicos antineoplásicos e a exposição à radioterapia na região da cabeça e pescoço durante a odontogênese (DE COSTER et al., 2009).

A prevalência de agenesia dentária na população em geral é de 6,4%, mas há uma variação em relação às diferenças raciais, étnicas e de gênero (KHALAF et al., 2014). No entanto, pode haver uma variação de 2,2% a 15,9% dependendo da população em estudo e excluindo o terceiro molar, que representa o dente mais afetado (POLDER et al., 2004; MENINI, et al., 2012).

Estudos epidemiológicos mostram uma menor prevalência de agenesias em pacientes negros e uma frequência aumentada em asiáticos comparando-os aos

leucodermas. E existe uma leve oscilação em relação às prevalências de leucodermas de diferentes continentes (POLDER et al., 2004). As mulheres têm 1,22 vezes mais chances de apresentar agenesia dentária em comparação aos homens (KHALAF et al., 2014) e 60% dos indivíduos apresentam hipodontia unilateral (JONSSON, et al., 2018).

A hipodontia é mais comum na dentadura permanente (YIN; BIAN, 2015). Cerca de 83% dos indivíduos com hipodontia apresentam um ou dois dentes ausentes, 7% apresentam 3 dentes ausentes, 6% tem 4 dentes ausentes, enquanto menos de 1,4% têm 5 dentes ausentes. A porcentagem diminui gradualmente conforme aumenta o número de dentes ausentes (POLDER et al., 2004).

O diagnóstico de hipodontia é realizado por meio do exame odontológico complementado pela avaliação radiográfica. O diagnóstico preciso para a hipodontia na dentição permanente não pode ser decisivo antes dos 9 anos de idade, pois mesmo a calcificação dentária iniciando por volta dos 3 anos de idade em pré-molares e segundos molares permanentes, a mineralização dos segundos pré-molares pode ocorrer até mais tarde (ANTONARAKIS; SURI, 2014). A hipodontia é conceitualmente a ausência de um a seis dentes (não incluindo terceiros molares). A ausência de mais de 6 dentes (não incluindo terceiros molares) é denominada de oligodontia. E a condição mais grave com ausência completa de todos os dentes permanentes é descrita como anodontia (DE COSTER et al., 2009; YIN; BIAN, 2015). Como a ausência dos terceiros molares são achados muito comuns na população mundial, esses dentes são excluídos da contagem para fins dessa classificação (VASTARDIS et al., 1996; GRABER, 1978). Nesse contexto, a hipodontia é o achado mais comumente encontrado (YIN; BIAN, 2015).

### 1.3 HIPODONTIAS ASSOCIADA ÀS FISSURAS ORAIS

Uma vez que a ocorrência de FO tem sido altamente associado a fatores genéticos, foi sugerido que o componente genético sendo substancial poderia acarretar distúrbios subjacentes em uma série de tecidos do corpo, incluindo a lâmina dentária, resultando na ocorrência frequente de anomalias dentárias em crianças com FO (EERENS et al., 2001). Vários estudos investigaram a presença de anomalias dentárias em pais e irmãos de crianças com FO, cujos resultados têm sido conflitantes.

A FO e a hipodontia são defeitos congênitos orofaciais de desenvolvimento mais comuns que ocorrem na região orofacial do embrião humano por volta das primeiras semanas do desenvolvimento (PHAN et al., 2016). Nessa linha, estudos sugerem uma correlação entre a presença de FO e hipodontia (PHAN et al., 2016). Ambas as anomalias costumam se repetir dentro das famílias, implicando os componentes genéticos como um dos fatores etiológicos (MACHIDA et al., 2015; MONLLEO et al., 2015). Estudos familiares mostraram que irmãos e pais de crianças com fissuras têm uma frequência significativamente maior de hipodontia do que indivíduos sem fissura e esses achados dão subsídio para a hipótese de um componente genético comum entre a fissura e essa anomalia dentária (EERENS et al., 2001).

Entre os indivíduos com FO, os incisivos laterais superiores são os dentes mais comumente ausentes, geralmente na área da fenda, sendo que a prevalência varia de 56,1% a 77% (SHAPIRA et al., 2000; BARTZELA et al., 2010). A prevalência de hipodontia fora da região da fissura é de 27% a 48,8%, sendo o segundo pré-molar o dente afetado com maior frequência (RANTA, 1986; SHAPIRA et al., 2000; BARTZELA et al., 2010; HERRERA-ATOCHÉ et al., 2022). Acredita-se que pela ausência da fusão dos segmentos, o tecido mesenquimal na área da fissura é insuficiente para suportar a formação dos germes dentários. E o deficiente suprimento sanguíneo e os danos físicos aos brotos dentários devido a cirurgias precoces são alguns fatores etiológicos levantados para a agenesia dentária (MARZOUK et al., 2020). Além disso, o tipo e o momento da cirurgia também poderiam estar relacionados à agenesia dentária em indivíduos com FO (KOROLENKOVA et al., 2019).

A prevalência de hipodontia em pacientes com fissura pós-forame incisivo (FP) isolada é relatada como sendo quatro a cinco vezes maior que em crianças sem fissura e é maior na mandíbula do que na maxila (RANTA; TULENSALO, 1988; ANDERSSON et al., 2010). Mas no geral, a hipodontia está mais comumente presente na maxila do que na mandíbula (RANTA, 1986). A hipodontia na fissura pré-forame incisivo isolada (33%) é menor do que na FP (54%) e fissura transforame incisivo (79%) e a frequência das hipodontias aumenta conforme a gravidade da fissura aumenta (MATERN et al., 2012).

A prevalência de hipodontia, independente da sua localização na maxila, mandíbula, dentro ou fora da área da fissura, foi relatada como significativamente

maior em indivíduos com FO em comparação com indivíduos sem fissura (SHAPIRA et al., 1999; ASPINALL et al., 2014, BERNICZEI-ROYKÓ et al., 2016). Esta alta prevalência sugere uma possível associação entre estes dois defeitos congênitos orofaciais. O que pode levantar a hipótese de que a ausência de dentes pode ser considerada como um marcador biológico de suscetibilidade a FO e, portanto, como um sinal de alerta de uma probabilidade aumentada de ocorrer FO nos descendentes (KÜCHLER et al., 2011). Reforçando essa linha de raciocínio, estudos apontam que irmãos não afetados de indivíduos com FO apresentaram maior prevalência de hipodontia (11,1%) em comparação com a população geral (EERENS et al., 2001; POLDER et al., 2004).

Além desses dados epidemiológicos de prevalência, a estreita relação embriológica entre a FO e a hipodontia em termos de período embrionário de formação, assim como de posição anatômica, pois ambos ocorrem na cavidade bucal, leva a pensar que possíveis fatores genéticos em comum, possam predispor a ocorrência de fissura e que possam também afetar diretamente a odontogênese (LETRA et al., 2007; PHAN et al., 2016).

Os genes que foram associados a ocorrência de hipodontia, muitas vezes também contêm polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) como fatores de risco genético para FO (SEO et al., 2013). Alguns desses genes candidatos a essas condições isoladamente ou em associação são: *MSX1*, *PAX9*, *SATB2*, *CDH1*, *IRF6*, *TBX22*, *TGF*, *TGF $\alpha$* , *TGF $\beta$ 3*, *BMP2*, *BMP4* e *WNT* (NEVES et al, 2019; WILLIAMS; LETRA, 2018; LU et al., 2016; GONG et al., 2015; KAISER et al., 2015; KRASONE et al., 2014; SONG et al., 2014; SEO et al., 2013; LETRA et al., 2012; KANTAPUTRA et al., 2011; LETRA et al., 2009; SLAYTON et al., 2003).

Considerando esse contexto, potencialmente, essas variantes genéticas poderiam, portanto, além de contribuir na predisposição à hipodontia, aumentar o risco de ocorrência de FO, e vice-versa. A alta frequência de hipodontias em irmãos e pais não fissurados de indivíduos com fissuras, assim como as prevalências de hipodontias associadas às FO significativamente maiores do que as hipodontias em indivíduos sem fissura, apontam para um possível componente genético comum, ou mesmo um background genético entre a fissura e essa anomalia dentária.

Desta forma, todos esses dados apresentados suportam a hipótese de que as hipodontias poderiam ser definidas como um marcador biológico clínico de suscetibilidade para a FO e, como tal deveriam ser consideradas na avaliação de risco

de probabilidade para ocorrência FO, quando solicitada pelos pais no aconselhamento genético. No entanto, os estudos investigativos levantando o histórico familiar para a análise de risco para a ocorrência da patologia, questionam junto ao casal somente o histórico de fissura na família, não considerando nessa análise, a presença de outros fenótipos bucais, especialmente a hipodontia.

Nessa linha de pesquisa, até o momento, nenhum estudo explorou responder a pergunta: pode haver um aumento de recorrência de FO nos descendentes quando há hipodontia concomitante com a fissura em um ou em ambos os genitores? Assim, a hipótese de que há um aumento de recorrência de FO nos descendentes, quando um ou ambos os genitores apresentam hipodontia concomitante com a fissura foi testada neste estudo, por meio da análise comparativa das taxas de recorrência familiar para as fissuras levantadas entre indivíduos com fissura comparada às taxas de indivíduos com hipodontia cursando com fissura.

A finalidade deste estudo foi investigar se a hipodontia associada a FO pode ser um preditor de risco adicional a ser considerado na análise de probabilidade de recorrência de fissura nos descendentes. E, desta forma, os resultados deste estudo contribuirão para predição e gerenciamento de risco com aplicação clínica direta no aconselhamento genético das famílias, especialmente quando um dos pais apresenta fissuras, assim como para um direcionamento de políticas públicas fundamentadas no risco relativo de ocorrência dessa anomalia.



## **2 PROPOSIÇÃO**

### **2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO**

O objetivo primário foi investigar se indivíduos com fissuras orais com hipodontia associada tem uma maior frequência de recorrência familiar de FO nos descendentes quando comparados a indivíduos com fissuras sem hipodontia.

### **2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS**

Elucidar se um maior número de hipodontias nos indivíduos com fissura corresponderia a uma maior taxa de recorrência de fissura nos descendentes;

Investigar se a presença de hipodontia no genitor poderia levar a recorrência de um tipo mais grave de fissura (mais extensa, com maior comprometimento anatômico), nos descendentes.

### 3 MÉTODOS

#### 3.1 ÉTICA, TRIAGEM E SELEÇÃO DA CASUÍSTICA

Este estudo observacional do tipo transversal retrospectivo foi realizado seguindo princípios Éticos após a aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa – CEP (CAAE: 55667622.5.0000.5441). Inicialmente foi realizada uma triagem dos indivíduos que estavam em atendimento no setor de ortodontia do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais - Universidade de São Paulo (HRAC-USP) a fim de identificar aqueles que tinham filhos e após essa primeira abordagem, com o consentimento do voluntário e após a aplicação do instrumento (descrito posteriormente) eram levantados e analisados os dados secundários no prontuário e no arquivo de imagens do HRAC-USP para verificar se o sujeito se enquadraria nos critérios de inclusão. Porém, devido ao escasso número de casos a partir dessa abordagem, ainda em decorrência dos efeitos da pandemia de COVID 19 em que houve redução no número de atendimentos diários, optou-se em solicitar junto ao Centro de Processamento de Dados (CPD) do HRAC-USP, um levantamento dos indivíduos matriculados no hospital que ainda estão em tratamento com mais de 18 anos de idade que apresentassem diagnóstico confirmado de fissura oral não sindrômica. Após a obtenção da listagem foi realizada verificação no prontuário arquivado no HRAC-USP para confirmação do diagnóstico de fissura não sindrômica. Nesses casos selecionados, em seguida, foi analisado se os indivíduos possuíam radiografias ortopantomográficas e fotografias intraorais arquivadas nos arquivos de fotos e radiografias do HRAC-USP.

#### 3.2 DIAGNÓSTICO DE HIPODONTIAS

O diagnóstico de hipodontias de dentes permanentes fora da região da fissura, foi realizado por meio de uma avaliação radiográfica e, para complementar essa avaliação, verificou-se os registros e imagens referentes a exames odontológicos. A hipodontia foi diagnosticada com base na ausência de qualquer tecido diferencialmente calcificado (apontando para esmalte ou dentina) na área do dente correspondente (ANTONARAKIS; SURI, 2014) e que preferencialmente

houvesse a presença de dente decíduo na posição (Figura 1). A partir dessas avaliações foram selecionados somente os casos que apresentavam hipodontias fora da área da fissura uma vez que as ausências dentárias na área da fissura são comumente atribuídas a própria presença da fenda, sendo questionada a relação ao componente genético envolvido na etiologia. Sendo que, além disso, esses dentes poderiam ter sido precocemente extraídos, e nesse caso não poderiam ser categorizados como hipodontia.



Figura 1 - Imagem da radiografia ortopantomográfica do arquivo do HRAC com ausência do 45 e permanência do 85

### 3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Critérios de Inclusão do grupo de estudo - Foram incluídos no estudo indivíduos com mais de 18 anos, com diagnóstico confirmado de fissuras orais não sindrômica, apresentando concomitantemente hipodontia fora da região da fissura, na dentição permanente, excluindo os terceiros molares, que tivessem ao menos uma radiografia ortopantomográfica realizada após os nove anos de idade para o diagnóstico ou a confirmação da presença da hipodontia, e no mínimo um filho biológico.

Critérios de Inclusão do grupo de caso comparativo - Foram incluídos no grupo caso comparativo indivíduos com mais de 18 anos, com diagnóstico confirmado de fissuras orais não sindrômica sem presença de hipodontia na dentição permanente, excluindo os terceiros molares, idealmente os indivíduos desse grupo deveriam ter ao menos uma radiografia ortopantomográfica arquivada, que tivesse sido realizada após os nove anos de idade para confirmação da presença de todos os dentes permanentes e no mínimo um filho biológico. No entanto, quando esse não apresentava nenhuma radiografia arquivada, mas apresentava fotos no sistema, sendo possível confirmar a presença de todos os dentes, esses casos foram incluídos.

Critérios de Exclusão - Foram excluídos do estudo indivíduos com menos de 18 anos, com alguma suspeita de síndrome ou malformação associada; aqueles que ainda não tinham o diagnóstico confirmado; aqueles em que não foi possível confirmar o diagnóstico de hipodontia ou a presença de todos os elementos dentários; aqueles que não possuíam filhos biológicos.

### 3.4 PROCEDIMENTOS

Os indivíduos selecionados de acordo com os critérios de inclusão/exclusão após as análises das radiografias e dos demais registros de imagens foram distribuídos em 2 grupos: Grupo de Estudo - indivíduos com fissura associada a hipodontia (FH) e Grupo de Caso Comparativo - indivíduos com fissura isolada, sem hipodontia (FI).

Após esta análise, seguindo a tramitação protocolar estabelecida no HRAC após aprovação do CEP-HRAC, entramos em contato com 438 prováveis participantes por e-mail e/ou telefone, explicando sobre o projeto e convidando-o a participar. Após a demonstração de interesse do voluntário, foi enviado o link do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) online, a fim de que o mesmo fosse preenchido e assinado virtualmente através de um formulário do Google Forms. Após concordância e assinatura do TCLE pelo participante, foi marcado um encontro virtual para esclarecimentos de quaisquer dúvidas e em seguida a aplicação do instrumento, que foi a realização de uma entrevista utilizando um roteiro com perguntas estruturadas de resposta aberta (Apêndice A). Quando o voluntário já tinha uma

consulta previamente marcada no HRAC, foi combinado com ele um horário para realização da entrevista no mesmo dia da consulta de forma presencial, respeitando todas as medidas de segurança e de higienização.

Os dados gerais acerca do voluntário de pesquisa foram coletados no prontuário arquivado no HRAC-USP. Na entrevista, baseando-se em possíveis fatores etiológicos para fissura os voluntários foram abordados sobre informações familiares, a fim de identificarmos: se eles tiveram filhos, quantos filhos, sexo das crianças, idade dos pais na época da concepção de cada filho, e idade dos filhos, se os descendentes (1 ou mais filhos) apresenta fissura, qual o tipo de fissura da criança, consanguinidade parental, escolaridade materna/paterna e histórico familiar para fissura e outras anormalidades e quando positivo questionado o grau de parentesco. Para a definição do tipo de fissura dos voluntários e dos filhos acometidos pela fissura, foi utilizada a classificação proposta por Spina et al. (1972), modificada por Silva Filho et al. (1992).

A entrevista também abordou questões a respeito de hábitos e condições durante a gestação da mãe das crianças, filho(s) desse casal, sendo questionados sobre: tabagismo ativo ou passivo, etilismo materno/paterno durante o período periconcepcional, ingestão nutricional, uso de medicamentos e drogas e doenças maternas.

### 3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todas as informações coletadas foram analisadas de forma anônima e os resultados tabulados de forma agregada.

Os dados coletados foram tabulados no programa Microsoft Excel 2013, analisados por meio de estatística descritiva e apresentados em números absolutos (n) e suas respectivas frequências (%).

A análise comparativa da prevalência de recorrência de FO entre os grupos (FH e FI) foi realizada por meio do teste Qui-quadrado, no programa SPSS 22, adotando  $p < 0,05$  como estatisticamente significativo.

## 4 RESULTADOS

Dos 438 possíveis voluntários, 399 tiveram que ser excluídos, 259 não conseguimos entrar em contato ou eles não nos retornaram; 55 não tinham filhos; 50 não tinham uma documentação que impossibilitava a confirmação de hipodontia ou da presença de todos os elementos dentários; 30 apresentavam alguma síndrome ou uma suspeita inicial de síndrome ou não tinham FO, tinham apenas disfunção velo faríngea e 5 não quiseram participar do estudo (Figura 2).

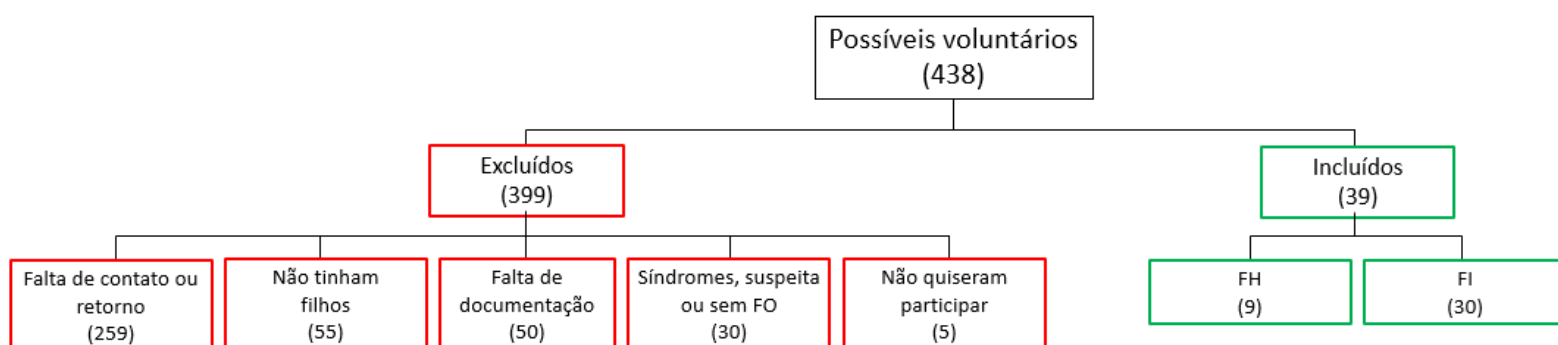


Figura 2 - Participantes analisados para o estudo: distribuição dos participantes incluídos e motivo da exclusão dos demais

A casuística geral foi composta por uma amostra de 39 participantes, sendo 9 do grupo FH (Fissura oral com Hipodontia) e 30 do grupo FI (Fissura oral Isolada, sem hipodontia) (Figura 3).

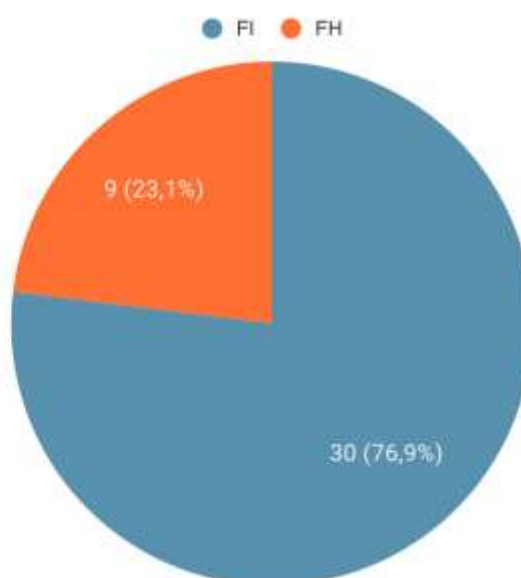


Figura 3 - Número de integrantes em cada grupo

Dos 9 participantes do grupo FH, 3 são do sexo masculino e 6 do sexo feminino (Figura 4). Enquanto dos 30 voluntários do grupo FI, 10 são do sexo masculino e 20 do sexo feminino (Figura 5).

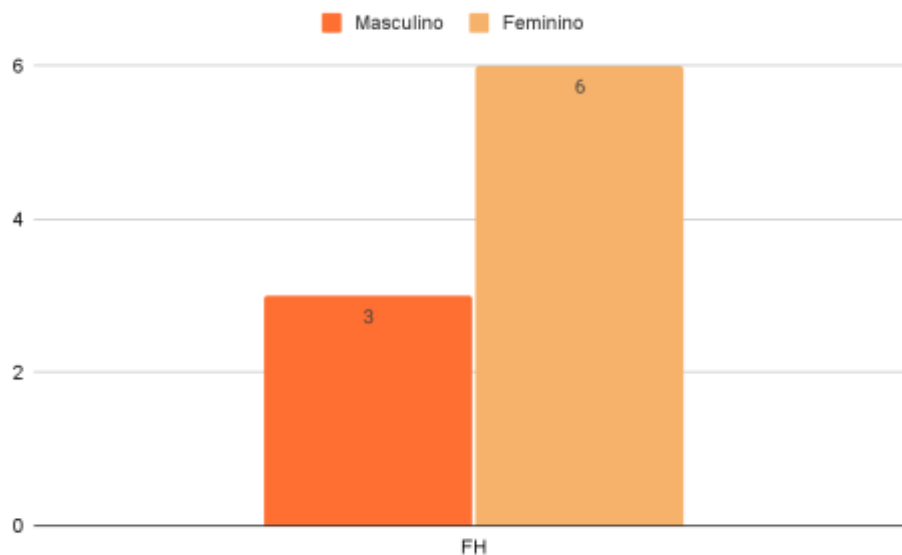


Figura 4 - Distribuição dos participantes do grupo FH quanto ao sexo

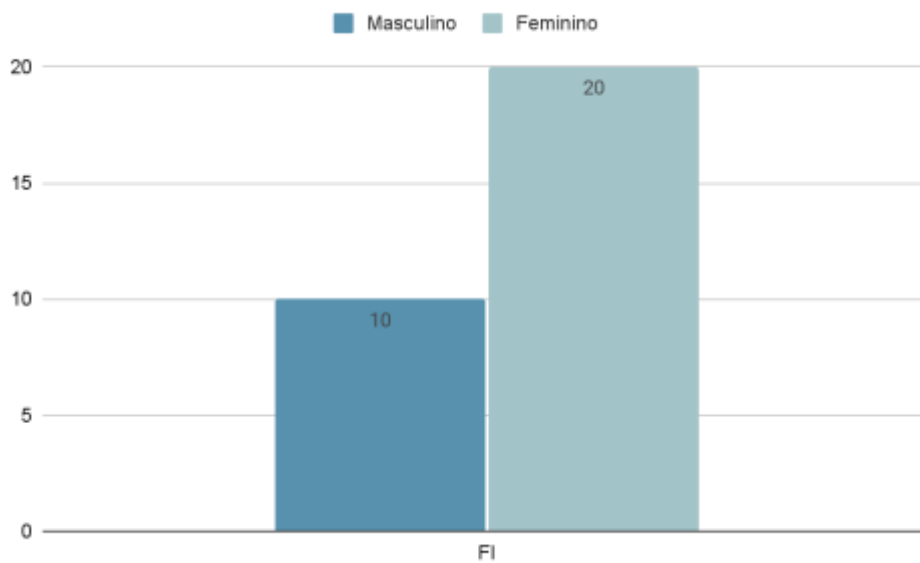


Figura 5 - Distribuição dos participantes do grupo FI quanto ao sexo

O tipo de FO de cada integrante do grupo FH e do grupo FI estão descritos nas figuras 6 e 7.

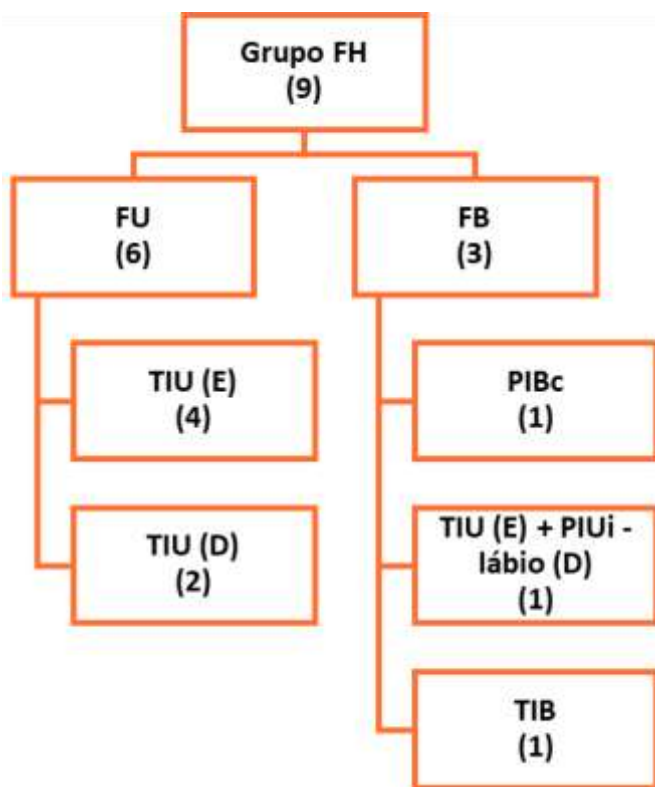


Figura 6 - Tipos de fissuras dos participantes do grupo FH

O grupo FH foi composto por 6 participantes com fissura transforame incisivo unilateral (TIU); 1 com fissura pré-forame incisiva bilateral completa (PIBc); 1 com fissura bilateral (FB) transforame incisivo (TIU) do lado esquerdo (E) + pré-forame incisivo incompleta (PIUi) do lado direito (D) acometendo apenas lábio; e 1 com fissura transforame incisivo bilateral (TIB) (Figura 6).



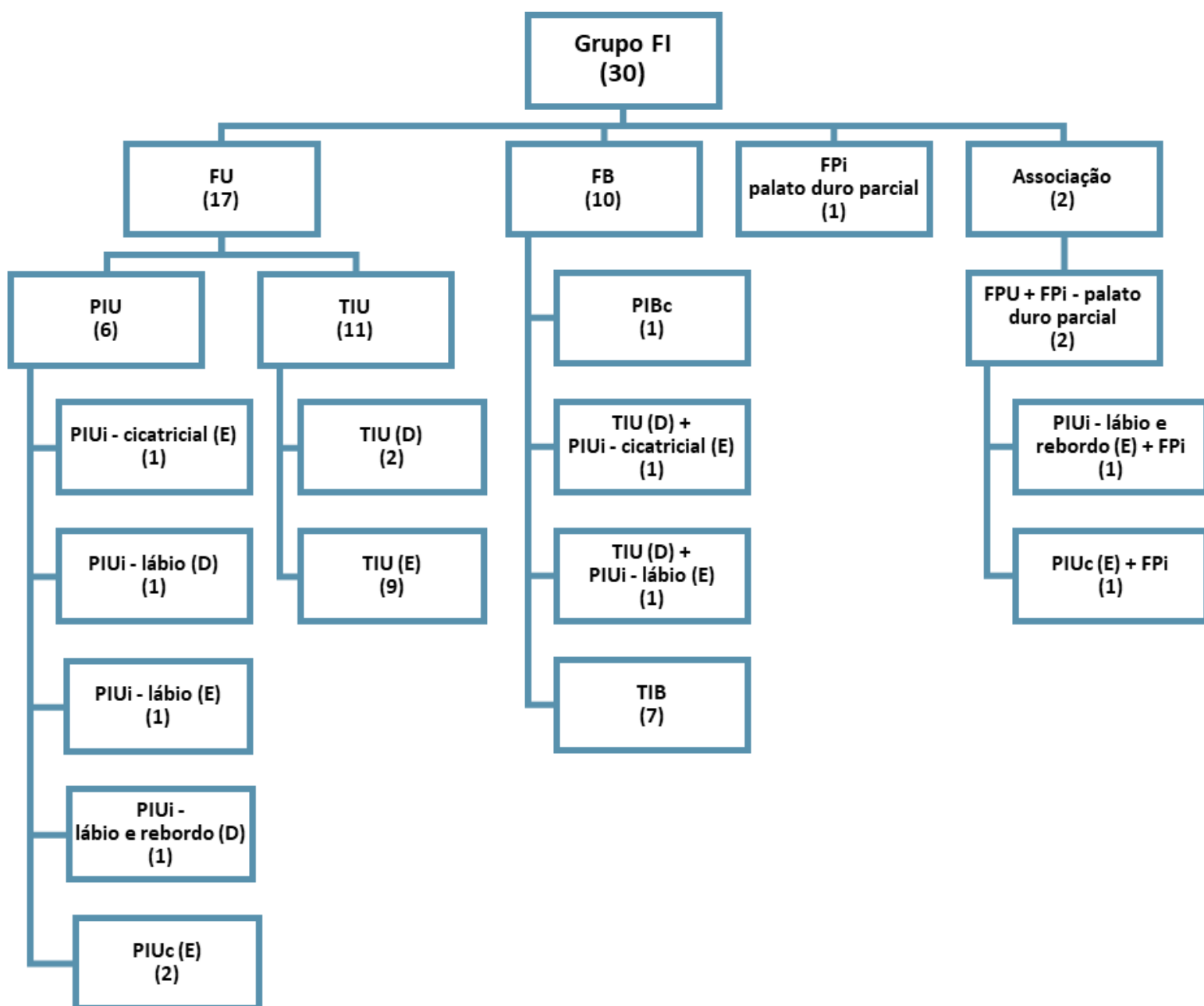


Figura 7 - Tipos de fissuras dos participantes do grupo FI

O grupo FI foi composto por 1 participante com fissura pré-forame unilateral incompleta (PIUi), sendo apenas uma cicatriz de Keith; 2 com PIUi acometendo apenas o lábio; 1 com PIUi, acometendo lábio e rebordo alveolar; 2 com PIU completa; 11 com TIU; 1 com fissura pré-forame incisivo completa (PIBc) com bandeleta no lado D; 1 com FB transforame incisivo (TIU) do lado direito (D) + PIUi - cicatricial (E); 1 com FB TIU (D) e PIUi acometendo somente o lábio (E); 7 com TIB; 1 com fissura pós-forame incisivo incompleta (FPi), acometendo parcialmente o palato duro; 1 PIUi -

lábio e rebordo associado a FPI, acometendo parcialmente o palato duro; e 1 com PIUc associada a FPI, acometendo parcialmente o palato duro (Figura 7).

Em relação a caracterização das hipodontias diagnosticadas no grupo FH, os participantes apresentavam ausência de 1 a 4 elementos dentários e detalhes acerca da distribuição dessas hipodontia em relação ao número de sujeitos está descrito na Figura 8. Do total de 17 elementos dentários ausentes, 1 era incisivo lateral superior e os outros 16 eram segundos pré-molares, sendo 5 inferiores e 11 superiores.

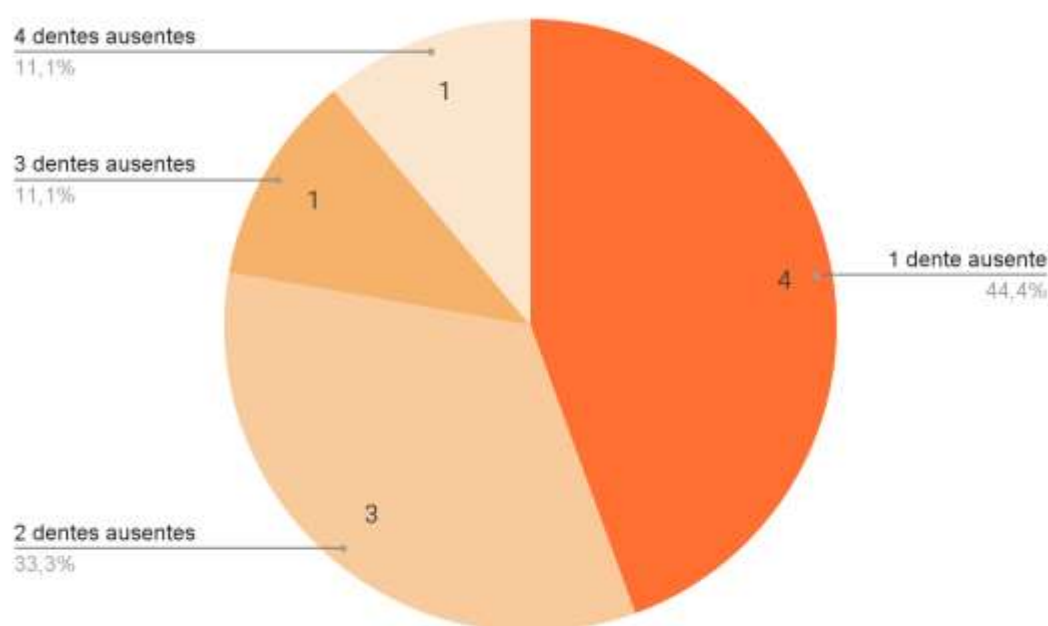


Figura 8 - Número de participantes distribuídos de acordo com a quantidade de dentes ausentes por participante (FH)

Ao analisar o histórico familiar dos participantes, constatamos que, no grupo FH, 4 apresentavam histórico familiar positivo para fissura. Enquanto que no grupo FI, 13 apresentaram o histórico positivo (Figura 9). Porém em todos os casos o grau de parentesco relatado pelo participante era de familiares distantes.

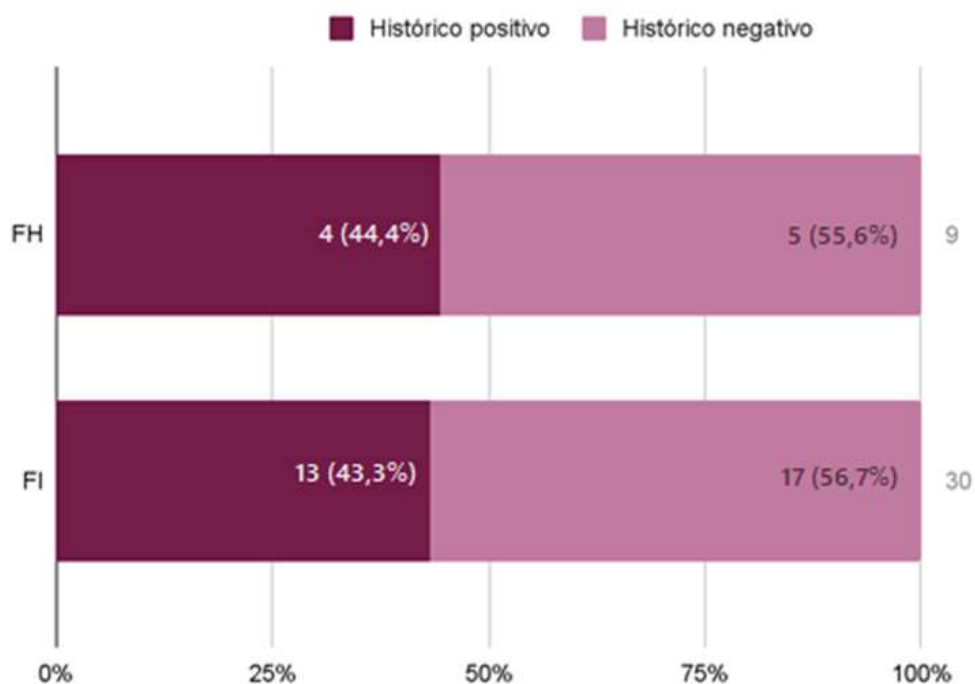


Figura 9 - Quantidade de participantes que relataram histórico familiar positivo em cada grupo

Em relação aos filhos nascidos dos participantes, no grupo FH, os voluntários tiveram de 1 a 2 filhos. E no grupo FI, o número de filhos por voluntário variou de 1 a 6. No entanto, em FI a grande maioria dos casais (n=24) tiveram 1 a 2 filhos.

Dos 9 voluntários do grupo FH, 2 deles tiveram filhos com fissuras (Figura 10). Nesse grupo FH, nasceu um total de 12 filhos, somente 2 deles com FO, ou seja, dos 2 genitores que tiveram filhos com FO, cada um deles teve somente 1 filho com fissura (Figura 11). As 2 crianças que nasceram com FO também são matriculadas no HRAC.

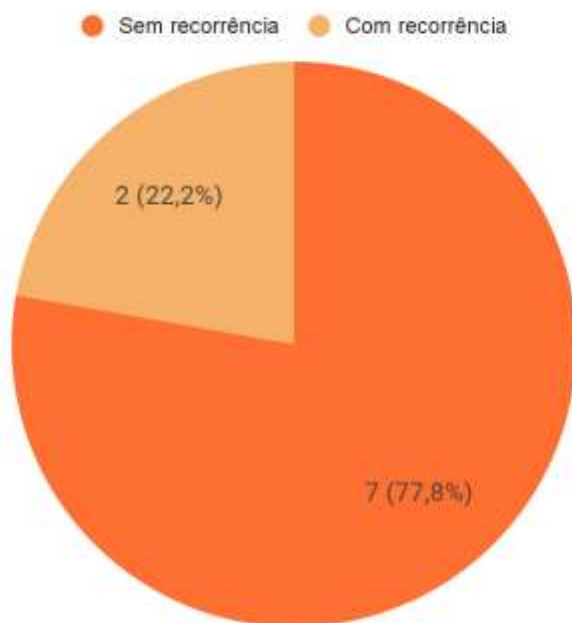


Figura 10 - Distribuição dos participantes do grupo FH em relação a recorrência familiar

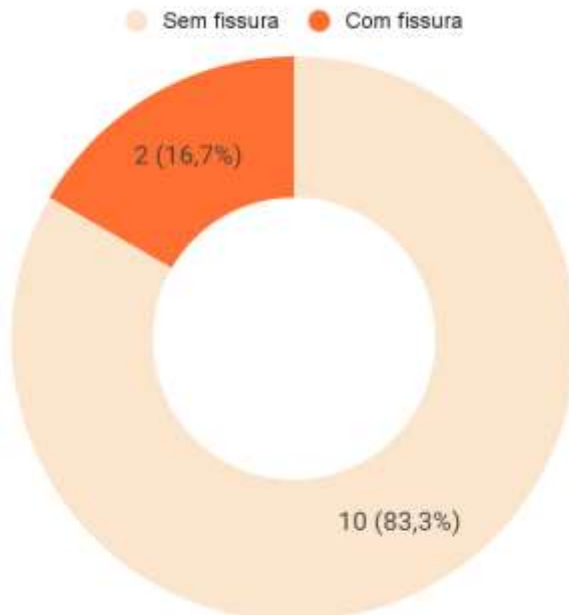


Figura 11 - Distribuição dos descendentes de FH em relação a presença de FO (n=2), ou ausência de FO nos descendentes (n=10)

Dos 30 voluntários do grupo FI, 4 deles tiveram 5 filhos com fissuras (Figura 12). Nasceram neste grupo FI 54 filhos, dentre as quais 5 apresentaram recorrência para FO (Figura 13). As 5 crianças que nasceram com FO também são matriculadas no HRAC.

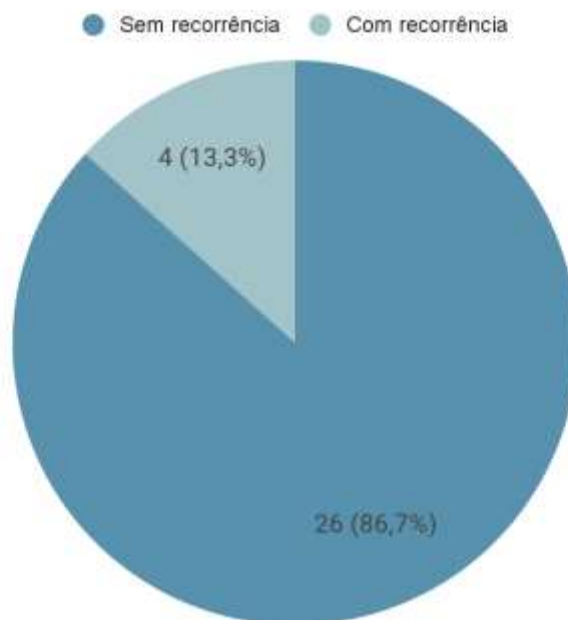


Figura 12 - Distribuição dos participantes do grupo FI em relação a recorrência nos descendentes

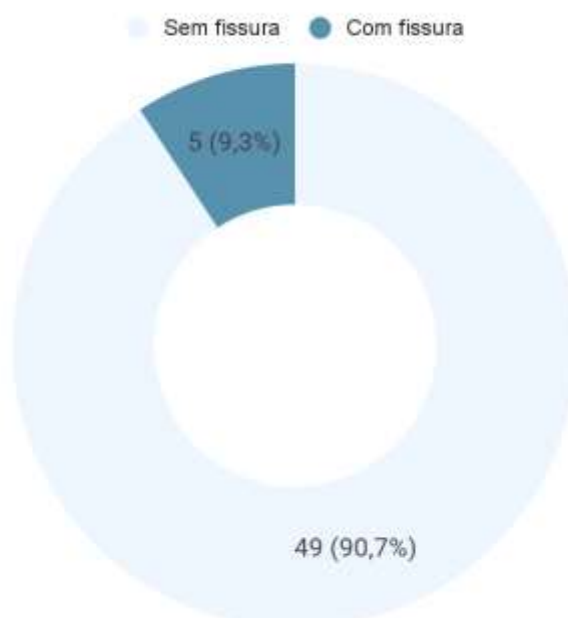
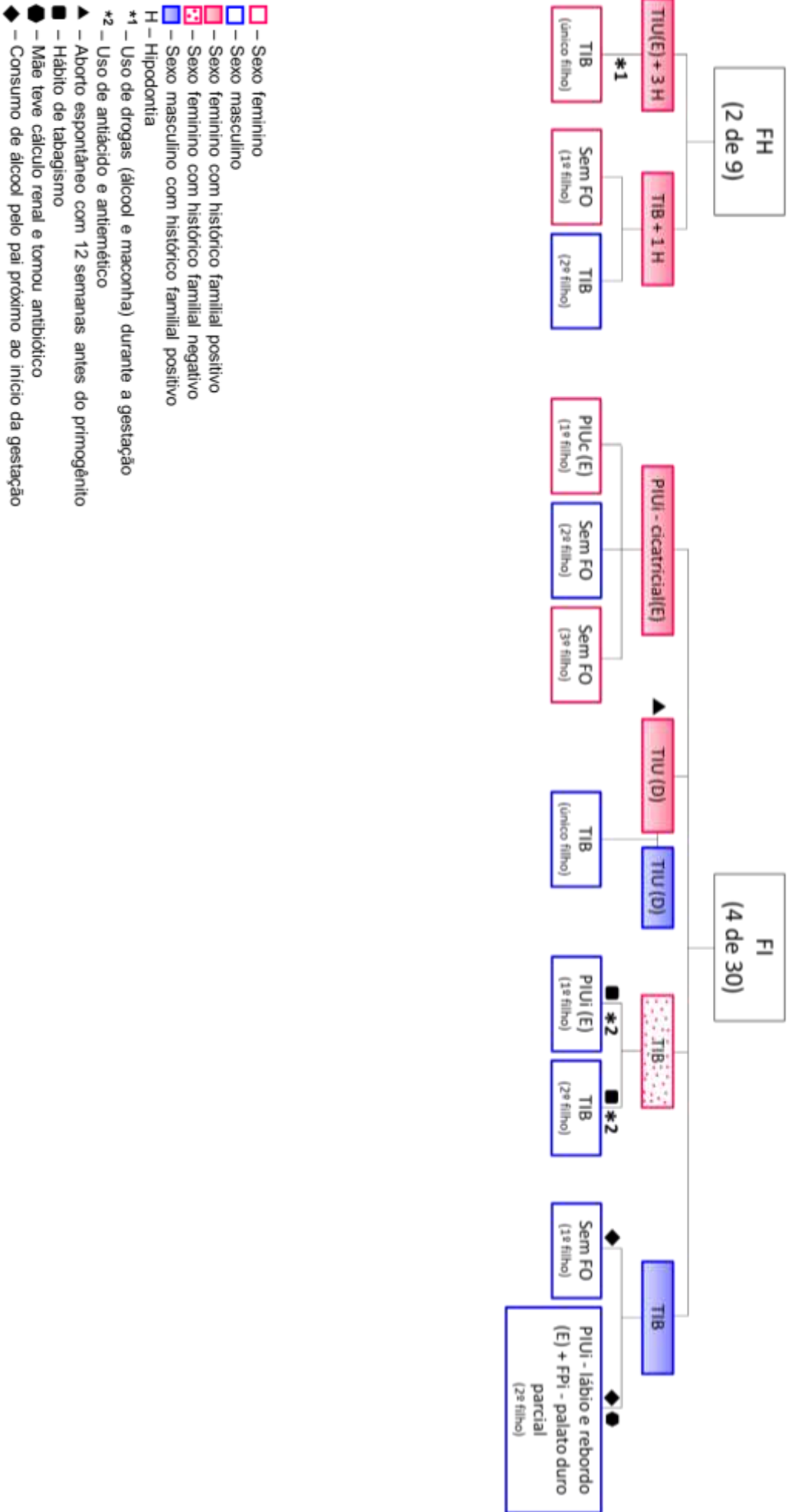


Figura 13 - Distribuição dos descendentes de FI em relação à presença (n=5) ou ausência (n=49) de FO

Os dados detalhados acerca dos casos (em FH e FI) em que houve recorrência nos descendentes estão apresentados na figura 14.

Resultados



## Resultados

Figura 14 - Descrição detalhada dos casos de recorrência para FO nos descendentes nos dois grupos

Ao analisar estatisticamente, comparando os dois grupos FH e FI quanto a prevalência de recorrência de FO nos descendentes (2 de 9 em FH e 4 de 30 em FI), não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes ( $p=0,517$ ) (Tabela 1).

Tabela 1 - Resultado das análises estatísticas (Teste qui-quadrado)

	Valor	df	Significância		
			Sig. (2 lados)	Sig exata (2 lados)	Sig exata (1 lado)
Qui-quadrado de Pearson	,420 <sup>a</sup>	1	,517		
Correção de continuidade <sup>b</sup>	,015	1	,903		
Razão de verossimilhança	,392	1	,531		
Teste Exato de Fisher				,607	,425
N de Casos Válidos	39				

a. 2 células (50,0%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é 1,38.

b. Computado apenas para uma tabela 2x2

## 5 DISCUSSÃO

As fissuras orais são as anomalias craniofaciais mais comuns na população, com impacto importante na vida do sujeito que apresenta essa condição, assim como na necessidade de estruturação de um sistema de saúde para o seu tratamento. Uma das possibilidades de prevenção das fissuras é conhecer em detalhes a sua etiopatogenia, que no caso das fissuras orais não sindrômicas, por serem multifatoriais, ainda tem muitos pontos a serem esclarecidos e investigados. Um dos aspectos mais questionados acerca das fissuras é quanto ao risco de um casal vir a ter um filho com essa condição. Assim como também os sujeitos com fissuras, da mesma forma, se interessam em saber quanto a possibilidade de nova ocorrência da condição nos descendentes. A grande maioria dos trabalhos nessa linha, têm investigado o histórico familiar para a análise de risco para a ocorrência da patologia, questionando junto ao casal somente o histórico de fissura na família, não considerando nessa análise, a presença de outros fenótipos bucais, especialmente a hipodontia, que pudessem ser computados no cálculo de risco para o aconselhamento (ACUNA-GONZALEZ et al., 2011; ATLOÉ et al., 2020; BADR et al., 2020).

Nesse contexto vale ressaltar que a prevalência de hipodontia entre sujeitos com FO, considerando somente a região fora da área da fissura é de 27% a 48,8%, (RANTA, 1986; EERENS et al., 2001; HERRERA-ATOCHÉ et al., 2022), sendo esta significativamente maior do que a prevalência encontrada na população geral excluindo terceiros molares (2,2% a 15,9%) (POLDER et al., 2004; MENINI, et al., 2012). Nessa linha de pesquisa, até o momento, nenhum estudo explorou responder a pergunta: pode haver um aumento de recorrência de FO nos descendentes quando há hipodontia concomitante com a fissura em um dos genitores?

Assim, o presente estudo foi pioneiro em investigar se indivíduos com fissuras orais com hipodontia associada teriam uma maior frequência de recorrência familiar de FO nos descendentes quando comparados a indivíduos com fissuras sem hipodontia.

A hipodontia foi o fenótipo associado escolhido neste trabalho, por ser a anomalia mais frequentemente associada à fissura (SUZUKI et al., 2017; NZOMIWU et al., 2021). Isso porque alguns estudos têm apontado que variantes genéticas nos mesmos genes poderiam predispor às FOs e hipodontias (MACHIDA et al., 2015;



MONLLEO et al., 2015; PHAN et al., 2016). Isso se confirma clinicamente pela alta frequência de hipodontias em irmãos e pais não fissurados de indivíduos com fissuras, apontando para um possível componente genético comum, ou mesmo um background genético para a fissura e essa anomalia dentária (EERENS et al., 2001).

A finalidade deste estudo foi definir se a hipodontia associada a FO poderia ser um marcador biológico, preditor de risco adicional a ser considerado na análise de probabilidade de recorrência de fissura nos descendentes. E, desta forma, os resultados deste estudo poderiam contribuir para a predição e gerenciamento de risco com aplicação clínica direta no aconselhamento genético das famílias, especialmente quando um dos pais apresenta fissura, assim como para um direcionamento de políticas públicas fundamentadas no risco relativo de ocorrência dessa anomalia.

Neste estudo, a frequência geral de sujeitos analisados que tiveram recorrência de FO nos descendentes foi de 15,4% (6 de 39 sujeitos). No grupo FH, o valor foi de 22,2%. Ao passo que, no grupo FI, foi de 13,3%. Embora a análise estatística não tenha dado uma diferença significativa, é possível observar que indivíduos com FO associada a Hipodontia (FH) apresentaram uma maior prevalência percentual, o que poderia talvez indicar uma tendência de maior chance de recorrência familiar. Contudo essa hipótese precisa ser testada em uma amostra maior.

Ponderando que o tipo de fissura também é um fator a ser considerado na recorrência, analisamos essa característica dos voluntários que participaram do estudo e verificamos que houve uma predominância da fissura transforame incisivo em ambos os grupos, o que nos permite inferir que houve uma certa paridade em relação a essa característica nos grupos. Dessa forma, no presente estudo, por se tratar de uma amostra estratificada em dois grupos, de certa forma pareados quanto ao tipo de fissura dos genitores avaliados, a severidade da fissura dos genitores não poderia ser um fator que explicasse a diferença na recorrência de FO nos descendentes entre os grupos. Isso porque, caso os grupos apresentassem predominância de participantes com fissuras muito diferentes, esse fato poderia ser apontado como um viés (GROSEN et al., 2010).

Um outro fator bastante relevante apontado pela literatura acerca do risco de recorrência, diz respeito ao histórico familiar para as fissuras. Nesse tópico, os voluntários do estudo tiveram 44,4% de histórico positivo em FH e 43,3% em FI. O que também mostra uma homogeneidade entre os grupos, minimizando esse fator

como um determinante da desproporção de recorrência percentual entre os grupos. Esses resultados acerca do histórico familiar positivo nos 2 grupos são um pouco mais elevados do que os valores encontrados na literatura que variam de 30% a 40% (BRITO et al., 2011; FIGUEIREDO et al., 2015; SILVA et al., 2018; SILVA, 2020).

Chama a atenção que dos 6 casos de recorrência nos descendentes, apenas um caso do grupo FI tinha histórico familiar negativo para FO. Os demais casos, apresentavam histórico familiar positivo, contudo, de parentes mais longe do que terceiro grau, considerado parentesco distante. Essa constatação apresenta um contra-ponto em relação à literatura pois no estudo de Sivertsen e colaboradores (2008) os autores afirmam que parentes distantes não teriam uma contribuição significativamente diferente do controle de base populacional em relação à recorrência (SIVERTSEN et al., 2008). Mas, como já mencionado anteriormente, essa é uma inferência inicial, que precisaria ser explorada com mais detalhes em estudos futuros.

Em relação a esses dois itens discutidos, tipo de fissura e histórico familiar dos genitores, em estudos futuros seria interessante uma amostragem estratificada entre os dois grupos, a partir desses parâmetros, uma vez que essas duas características possuem um peso considerável para a recorrência familiar. No presente estudo, apesar de ter sido um estudo com amostragem de conveniência, houve semelhança entre os grupos nesses tópicos, o que foi uma coincidência favorável.

Tendo em vista os seis casos com recorrência nos descendentes, analisando os outros possíveis fatores que poderiam ter interferência no risco, em relação a idade dos pais à época da concepção, em dois deles o casal tinha mais de 29 anos de idade, fato este que alguns autores consideram como potencial risco para a ocorrência de FO (POLEDNAK, 1976; HERMANN et al., 2018). Em relação aos fatores do ambiente relacionados aos hábitos e estilo de vida, em um dos casos, o casal utilizava substâncias químicas, e em outro caso, a participante (mãe) informou ter fumado durante as gestações. Ambos os fatores têm sido associados à ocorrência de FO (DIXON et al., 2011; MBUYI-MUSANZAYI et al., 2018). Um dos participantes (pai) consumiu bebidas alcoólicas próximo ao início da gestação. O etilismo paterno durante o período periconcepcional também é considerado como um fator ambiental na etiologia da FO (MBUYI-MUSANZAYI et al., 2018). Quanto ao histórico materno, uma participante teve, na primeira gestação, um aborto espontâneo com 12 semanas. Nesse tópico, Cheshmi e colaboradores (2020), apontam haver uma correlação

potencial com a história materna de aborto espontâneo e o nascimento de uma criança com FO (CHESHMI et al., 2020). Apenas em um dos 6 casos a mãe relatou não ter tomado ácido fólico, apesar da discussão acerca da utilização do ácido fólico na prevenção de fissuras, alguns autores consideram que a sua utilização pode ter um importante efeito protetor em relação à ocorrência da anomalia (ACUNA-GONZALEZ et al., 2011; JAMILIAN et al., 2017).

Um dado interessante encontrado no estudo é que, no geral, de todos os participantes que tiveram filhos com fissuras independente do grupo (n=6), apenas 1 era do sexo masculino (16,7%), a maioria eram do sexo feminino (n=5 equivalente a 83,3%). Entretanto, esse dado precisa nesse estudo inicial ser interpretado com cautela uma vez que a amostra total (n=39) foi composta predominantemente por mulheres (n=26 correspondente a 66,7%). Neste tópico, não houve uma distribuição pareada entre os sexos dentro dos grupos, pois, em ambos os grupos, 66,7% dos voluntários eram do sexo feminino. Contudo, em estudos com amostragem de conveniência como o nosso, esse é um fato possível de ocorrer.

Do total de 13 voluntários do sexo masculino, independentemente de pertencer a FH ou a FI, somente um deles, agrupado em FI, teve 1 filho com fissura o que representa 7,7% do grupo masculino. Ainda considerando a casuística geral, independente de grupos, entre as voluntária do sexo feminino (n=26), a frequência de recorrência de FO nos descendentes foi de 19,2%, percentualmente superior a encontrada para o sexo masculino.

Quando se avalia a diferença entre os sexos para cada grupo independentemente, ao analisar FH essa tendência para o sexo feminino é ainda maior pois 33,3% das mulheres com fissuras tiveram filhos com a mesma condição, enquanto nenhum participante do sexo masculino teve filhos em recorrência para a fissura. E mesmo em FI, esse percentual de recorrência nos descendentes foi de 15% para o sexo feminino, sendo superior ao encontrado no sexo masculino (10%) desse mesmo grupo (FI). Embora tenhamos observado essa diferença percentual, nossos achados representam uma controvérsia em relação ao estudo de Lees (2008) que relatou que o risco de FO em filhos de mães com esta condição foi semelhante ao risco em filhos de pais com FO (LEES, 2008). A confirmação dessa possível diferença na recorrência considerando o sexo dos genitores com FO para o cálculo diferente do risco precisa ser aprofundada em estudos futuros.

Tendo como parâmetro que o percentual de participantes do sexo feminino (66,7%) e do sexo masculino (33,3%) foi o mesmo nos dois grupos, podemos afirmar que nesse estudo mulheres com fissura associada a hipodontia (FH) tiveram uma maior recorrência percentual de FO nos descendentes (33,3%) do que mulheres com fissura isolada (FI) (15%).

Ao explorar a frequência de recorrência nos descendentes, examinando apenas todos os filhos nascidos dos voluntários de cada grupo, constatamos que no grupo FH, 25% dos descendentes de participantes do sexo feminino apresentaram fissura, enquanto nenhum dos 4 descendentes dos participantes do sexo masculino (em FH) tiveram fissura. Já, no grupo FI, 10,8% dos descendentes de participantes do sexo feminino apresentaram recorrência para fissura, enquanto que dos descendentes dos participantes do sexo masculino, esse percentual foi de 5,9%.

Todos esses dados apontam para uma possibilidade de que filhos de mulheres com fissuras possam, talvez, ter uma chance aumentada de herdar essa condição. E essa possibilidade pode ser mais expressiva quando essas mulheres têm a hipodontia associada. Contudo, essa é uma hipótese que precisa ser explorada com maiores detalhes em uma casuística mais robusta para que possa ser confirmada ou refutada.

Um outro aspecto interessante a ser apontado é que ao analisar a ordem de nascimento dos filhos com fissuras, observamos que no grupo FH, 1 voluntária teve 1 única filha e a outra voluntária que teve 2 filhos e somente o segundo filho foi o acometido. No grupo FI, 1 participante teve 1 único filho, 2 participantes tiveram 2 filhos, em um desses casos os 2 filhos foram acometidos e no outro caso apenas o segundo filho, e, houve ainda 1 participante que teve 3 filhos e apenas a primeira nasceu com FO. Dos filhos que apresentaram a anomalia (n=7), 57,1% eram primogênitos e 42,8% eram o segundo filho.

Não há um consenso sobre a associação entre FO e ordem de nascimento. Um estudo de Martelli e colaboradores (2010), observou uma predominância de nascimento de crianças com FO nas duas primeiras gestações, porém não houve uma diferença estatística significativa. Isso pode ser explicado pois a maioria realmente tem apenas dois filhos (MARTELLI et al., 2010). Contudo, outros estudos que investigaram essa vertente não observaram uma relação entre as FO e a ordem de nascimento (AMARATUNGA, 1989; STOLL et al., 1991; RAJABIAN; SHERKAT, 2000). Em contradição há estudos que observaram que os últimos filhos foram mais

predispostos a FO (VIEIRA; ORIOLI, 2002; CHESHMI et al., 2020). Porém, do ponto de vista genético, todas as gestações apresentam potencialmente o mesmo risco. E, o que poderia justificar essa última suposição seriam os fatores ambientais, pois poderia haver uma alteração no estilo de vida assim como o envelhecimento dos genitores.

Em relação especificamente aos casos de recorrência nos descendentes, das duas voluntárias do grupo FH que tiveram recorrência, ambas apresentavam fissura completa (uma unilateral e a outra bilateral). Em FI, dos 4 voluntários que tiveram recorrência, 3 apresentavam fissura completa (1 unilateral e 2 bilaterais). Havendo em ambos os grupos predomínio de fissura completa dos genitores em que houve recorrência. O que pode fazer-nos pensar que talvez tipos mais severos de fissura poderiam ter uma influência um pouco maior na recorrência. Mas, essa informação é conflitante na literatura. Há estudos que apontam que a gravidade anatômica não afeta o risco de recorrência em parentes de primeiro grau (LEES, 2008; SIVERTSEN et al., 2008) enquanto o estudo de Grosen e colaboradores (2010) indica que a gravidade anatômica tem um efeito na recorrência em parentes de primeiro grau e que o tipo de FO seria um preditivo do tipo de recorrência (GROSEN et al., 2010).

Em relação ao tipo da fissura em recorrência nos descendentes, em um dos casos do grupo FH, a criança apresentou um tipo de fissura mais grave que a da mãe. E, no outro caso, o filho apresentou o mesmo tipo de fissura que a mãe, porém a fissura em questão é a transforame incisivo bilateral (TIB), que é o tipo mais severo de fissura. E nos casos do grupo FI, 2 crianças apresentaram um tipo de fissura mais severa que dos pais, 1 apresentou o mesmo tipo de fissura da mãe que é o mais severo (TIB) e 2 crianças apresentaram um tipo menos severo de fissura que a dos genitores. Não é possível discutir esses achados, uma vez que nenhum estudo até o momento fez essa análise. A partir dos dados levantados no presente estudo não é possível afirmar que os filhos têm maior propensão de ter uma fissura mais extensa que seus pais quando há FO está associada à hipodontia. A gravidade do tipo de FO pode ser considerada uma característica da herança complexa. Pois, indivíduos com a mesma condição complexa podem apresentar diferentes alterações genéticas (SCHADT, 2009).

E, também não foi possível esclarecer se um maior número de hipodontias nos indivíduos com fissuras corresponderia a uma maior taxa de recorrência de FO nos descendentes. Uma vez que dos 2 casos positivos de recorrência no grupo FH,

uma apresentava ausência de 1 elemento dentário e a outra de 3. O que não nos permite alguma consideração, mesmo que inicial sobre esse assunto.

É importante mencionar que nosso estudo apresenta uma limitação devido ao número reduzido da amostra, sendo interessante indicar que foram encontrados alguns obstáculos, especialmente uma grande dificuldade de realizar a triagem, pois o participante precisava enquadrar-se nos critérios de inclusão restritos estabelecidos para cada grupo e, ainda, precisavam ter filhos. Além de não termos o controle sobre os casos que tiveram filhos, muitos tiveram apenas 1 filho e há aqueles que não tiveram filhos por receio destes virem a ter fissuras. A experiência deles com o longo tratamento que se inicia nos primeiros meses de vida é algo que influencia nessa decisão. Outros trabalhos já relataram a preocupação que as pessoas com FO têm em ter filhos com as mesmas alterações ou até mais graves que as deles (WATKINS et al., 2014).

Outro fator limitante, além da triagem, foi em relação a adesão quanto a falta de respostas de alguns dos possíveis participantes quando entramos em contato. Além desse, nos deparamos também com casos em que não havia radiografias que permitissem o diagnóstico de hipodontias; assim como a suspeita de alguma síndrome, mesmo que não confirmada; e a redução do número de atendimentos presenciais no HRAC que houve nos últimos tempos, dificultando a coleta presencial.

Em suma, aparentemente, o tipo de fissura do genitor talvez tenha o maior peso para a ocorrência de fissuras nos descendentes. Um segundo fator a ser explorado poderia ser a presença de história de fissura na família, mas não tivemos nenhum caso de parentes de primeiro grau do entrevistado, somente parentes distantes, o que dificulta a afirmação. Por fim, pode haver uma menor influência da hipodontia no risco, mas por esse estudo inicial essa inferência não foi confirmada. Esse fato não descarta completamente a hipodontia com marcador biológico de risco adicional para a ocorrência de fissuras nos descendentes.

Devemos considerar que esse foi um estudo inicial de caráter exploratório idealizado a partir da observação diária da clínica. Devido a casuística restrita não se confirmou a hipótese inicial, mas não é uma afirmativa categórica de que exista o mesmo risco de recorrência de quando há somente FO, ou quando há FO associada à hipodontia.

Baseado nesse trabalho, a recomendação seria realizar novos estudos para detalhar a recorrência familiar para os casos de FO com hipodontia ou outros

fenótipos associados, assim como para os casos de fissuras isoladas, considerando analisar também o dado com e sem histórico familiar para a FO.

Para estudos futuros a sugestão seria uma amostra maior com mais detalhamento dos grupos e ainda a partir de critérios mais rígidos de seleção e estratificação dos grupos. Investigando em particular indivíduos sem histórico familiar para fissuras, com e sem hipodontia, e quando houver hipodontia associada a fissura, preferencialmente, que sejam fora da área da fenda, podendo ser incisivos laterais contra-laterais ao defeito ou pré-molares, pois considera-se que há uma maior possibilidade de um possível componente genético na etiologia. E, além disso, idealmente um delineamento com estratificação da casuística pareando os grupos FH e FI em número de casos e por sexo, e, se possível, com categorização do tipo de fissura. Com esses critérios mais rígidos de seleção, as novas hipóteses levantadas a partir do presente estudo poderiam ser confirmadas.

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados deste estudo não foram suficientes para afirmar que indivíduos com fissuras orais associadas à presença de hipodontia têm uma maior frequência de recorrência de FO nos descendentes quando comparados a indivíduos com fissuras sem hipodontia. Assim como, a de que a presença desta anomalia dentária pode levar a recorrência de uma FO com maior comprometimento anatômico nos descendentes. Assim como um maior número de hipodontias em FH não correspondeu a uma maior taxa de recorrência de fissura nos descendentes. Porém essas hipóteses não podem ser completamente rejeitadas, uma vez que se trata de um estudo pioneiro exploratório composto por uma amostra por conveniência e que necessitava de adesão do participante, o que levou a uma casuística reduzida.

Para confirmar as teorias iniciais é necessário realizar novos estudos com uma amostra mais expressiva e um maior detalhamento e pareamento dos grupos. Dessa forma, será possível apontar os principais fatores para a análise e gerenciamento do risco de recorrência e assim direcionar um melhor aconselhamento genético e novas estratégias preventivas em termos de políticas públicas.



**REFERÊNCIAS**

- ACUÑA-GONZÁLEZ, G. et al. Family history and socioeconomic risk factors for non-syndromic cleft lip and palate: a matched case-control study in a less developed country. *Biomedica*, 31(3):381-91, Jul-Sep. 2011. Doi: 10.1590/S0120-41572011000300010
- AMARATUNGA, N. A. A study of etiologic factors for cleft lip and palate in Sri Lanka. *J Oral Maxillofac Surg*, 47(1):7-10, Jan. 1989. Doi: 10.1016/0278-2391(89)90115-8
- AMARILLO, I. E.; DIPPLE, K. M.; QUINTERO-RIVERA, F. Familial microdeletion of 17q24.3 upstream of SOX9 is associated with isolated Pierre Robin sequence due to position effect. *Am J Med Genet A*, 161A:1167-1172, May. 2013. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35847>
- AN, H. et al. Association of gestational hypertension and preeclampsia with nonsyndromic orofacial clefts in China: a large prospective cohort study. *J Hypertens*, 1;40(7):1352-1358, Jul. 2022. Doi: 10.1097/HJH.00000000000003150
- ANDERSSON, E. A. et al. Clefts of the secondary palate referred to the Oslo Cleft Team: epidemiology and cleft severity in 994 individuals. *Cleft Palate Craniofac J*, 47(4):335-42, Jul. 2010. Doi: 10.1597/07-230.1
- 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*, 145(4):452-460, Apr. 2014. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2013.11.021>
- ASPINALL, A. et al. Expanding the cleft phenotype: the dental characteristics of unaffected parents of Australian children with non-syndromic cleft lip and palate. *Int J Paediatr Dent*, 24(4):286–292, Jul. 2014
- ALTOÉ, S. R. et al. Influence of Parental Exposure to Risk Factors in the Occurrence of Oral Clefts. *J Dent (Shiraz)*, 21(2):119-126, Jun. 2020. Doi: 10.30476/DENTJODS.2019.77620.0
- BADR, D. A. et al. The impact of family history of non-syndromic oral clefts on their incidence in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 5:1-4, May. 2020. Doi: 0.1080/14767058.2020.1759539
- BARTZELA, T. N. et al. Tooth agenesis patterns in bilateral cleft lip and palate. *Eur J Oral Sci*, 118(1): 47–52, Feb. 2010. Doi: 10.1111/j.1600-0722.2009.00698.x

BEATY, T. H.; MARAZITA, M. L.; LESLIE, E. J. Genetic factors influencing risk to orofacial clefts: today's challenges and tomorrow's opportunities. *F1000 Res*, 5(0):2800, Nov. 2016. <https://doi.org/10.12688/f1000research.9503.1>

BERNICZEI-ROYKÓ, Á. et al Radiographic Study of the Prevalence and Distribution of Hypodontia Associated with Unilateral and Bilateral Clef Lip and Palate in a Hungarian Population. *Med Sci Monit*, 22:3868-3885, Oct. 2016. Doi: 10.12659/msm.897957

BRITO, L. A. et al. Genetic contribution for non-syndromic cleft lip with or without cleft palate (NS CL/P) in different regions of Brazil and implications for association studies. *Am J Med Genet Part A*, 155:1581–1587, 2011. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.34036>

CARMICHAEL, R. P.; SÁNDOR, G. K. B. Dental implants in the management of nonsyndromal oligodontia. *Atlas of the Oral and Maxillofacial Surgery Clinics*, 16(1): 11 - 31, Mar. 2008. Doi: 10.1016/j.cxom.2007.10.002

CHESHMI, B., et al. Assessment of the correlation between various risk factors and orofacial cleft disorder spectrum: a retrospective case-control study. *Maxillofac Plast Reconstr Surg*, 8;42(1):26, Aug. 2020. Doi: 10.1186/s40902-020-00270-7

CHRISTENSEN, K.; FOGH- ANDERSEN, P. Cleft lip (+/- cleft palate) in Danish twins, 1970–1990. *Am J Med Genet*, 47(6): 910–916, Nov. 1993. Doi: 10.1002/ajmg.1320470620

COBOURNE, M. T. Familial human hypodontia—is it all in the genes?. *British Dental Journal*, 203(4): 203-208, Aug. 2007. <https://doi.org/10.1038/bdj.2007.732>

CONCERT GENETICS (2021). Precision Medicine Is the Most Exciting Frontier in Healthcare. Available at: <https://www.concertgenetics.com> (Accessed 12, 2021)

DAVEY SMITH, G. et al. Genetic epidemiology and public health: hope, hype, and future prospects. *Lancet* 366(9495), 1484-98, 2005

DE COSTER, P. J. et al. Dental agenesis: genetic and clinical perspectives. *J Oral Pathol Med*, 38(1): 1–17, Jan. 2009. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2008.00699.x>

DÍAZ-PÉREZ, R.; ECHAVERRY-NAVARRETE, R. A. Agenesis in permanent dentition. *Rev salud pública*, 11 (6): 961-969, Nov. 2009

- DIXON, M. J. et al. Cleft lip and palate: understanding genetic and environmental influences. *Nat Rev Genet*, 12: 167-178, Mar. 2011. <https://doi.org/10.1038/nrg2933>
- EERENS, K. et al. Hypodontia and tooth formation in groups of children with cleft, siblings without cleft, and nonrelated controls. *Cleft Palate-Craniofac J*, 38:374–378. Jul 2001. Doi: 10.1597/1545-1569(2001)038<0374:HATFIG>2.0.CO;2
- ESHETE, M. et al. The Role of Environmental Factors in the Etiology of Nonsyndromic Orofacial Clefts. *J Craniofac Surg*, 31(1):113-116, Jan/Feb. 2020. Doi: 10.1097/SCS.00000000000005924
- FIGUEIREDO, R. F. et al. The role of the folic acid to the prevention of orofacial cleft: an epidemiological study. *Oral Dis*, 21(2):240-7, Mar. 2015
- FREITAS, J. A. S. et al. Rehabilitative treatment of cleft lip and palate: experience of the Hospital for Rehabilitation of Craniofacial Anomalies/USP (HRAC/USP) - Part 1: overall aspects. *Journal of Applied Oral Science*, 20(1): 9-15, Feb. 2012. <http://dx.doi.org/10.1590/S1678-77572012000100003>
- GONG, M. et al. Association of BMP4 polymorphisms with isolated tooth agenesis in a Chinese Han population: A case-control study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 19(12): 2188–2194, Jun. 2015
- GRABER, L. W. Congenital absence of teeth: a review with emphasis on inheritance patterns. *J Am Dent Assoc*, 96(2):266–275, Feb. 1978. Doi: 10.14219/jada.archive.1978.0054
- GROSEN, D. et al. A cohort study of recurrence patterns among more than 54,000 relatives of oral cleft cases in Denmark: support for the multifactorial threshold model of inheritance. *J Med Genet*, 47(3):162-8, Mar. 2010. Doi: 10.1136/jmg.2009.069385
- HERKRATH, A. P. et al. Parental age as a risk factor for non-syndromic oral clefts: a meta-analysis. *J Dentistry*, 40 (1):3-14, Jan. 2012. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2011.10.002>
- HERMANN, N. V. et al. Parental age in relation to the severity of cleft lip and/or palate. *Orthod Craniofac Res*, 21(4): 236-241, Nov. 2018. Doi: 10.1111/ocr.12241
- HERRERA-ATOCHÉ, J. R. et al. Dental anomalies in cleft lip and palate: A case-control comparison of total and outside the cleft prevalence. *Medicine (Baltimore)*, 5;101(31):e29383, Aug. 2022. Doi: 10.1097/MD.00000000000029383

- IMPELLIZZERI A. et al. Epidemiological characteristic of Orofacial clefts and its associated congenital anomalies: retrospective study. *BMC Oral Health*. 2019 Dec 23;19(1):290. DOI: 10.1186/s12903-019-0980-5
- JAMILIAN, A. et al. Family history and risk factors for cleft lip and palate patients and their associated anomalies. *Stomatologija*, 19(3):78-83, 2017
- JIA, Z-L. et al. Association Among IRF6 Polymorphism, Environmental Factors, and Nonsyndromic Orofacial Clefts in Western China. *DNA Cell Biol*, 28:249-57, Apr. 2009. <https://doi.org/10.1089/dna.2008.0837>
- JONSSON, L. et al. Rare and common variants conferring risk of tooth agenesis. *J Dent Res*, 97(5):515-522, May. 2018. DOI: 10.1177/0022034517750109
- JUGESSUR, A.; FARLIE, P. G.; KILPATRICK, N. The genetics of isolated orofacial clefts: From genotypes to subphenotypes. *Oral Dis*, 15(7): 437–453, Oct. 2009. Doi: 10.1111/j.1601-0825.2009.01577.x
- JUSSILA, M.; THESLEFF, I. Signaling networks regulating tooth organogenesis and regeneration, and the specification of dental mesenchymal and epithelial cell lineages. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 4(4): a008425, Apr. 2012. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a008425>
- JUURI, E.; BALIC, A. The biology underlying abnormalities of tooth number in humans. *J Dent Res*, 96(11):1248-1256, Oct. 2017. Doi: 10.1177/0022034517720158
- KAISER, A. S. et al. Characterization of the first intragenic SATB2 duplication in a girl with intellectual disability, nearly absent speech and suspected hypodontia. *Eur J Hum Genet*, 23(5):704–707, May. 2015. Doi: 10.1038/ejhg.2014.163
- KANTAPUTRA, P. N. et al. Cleft lip with cleft palate, ankyloglossia, and hypodontia are associated with TBX22 mutations. *J Dent Res*, 90(4):450–455, Apr. 2011. Doi: 10.1177/0022034510391052
- KHALAF, K. et al. Prevalence of hypodontia and associated factors: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Orthodontics*, 41(4): 299-316, Dec. 2014. <https://doi.org/10.1179/1465313314Y.0000000116>
- KÖHLER, S. et al. The Human Phenotype Ontology in 2021. *Nucleic Acids Res*, 8;49(D1):D1207-D1217, Jan. 2021. Doi: 10.1093/nar/gkaa1043

- KOROLENKOVA, M. V.; STARIKOVA, N. V.; UDALOVA, N. V. The role of external aetiological factors in dental anomalies in non-syndromic cleft lip and palate patients. *Eur Arch Paediatr Dent*, 20:105–11, 2019
- KRASONE, K. et al. IRF6 AP-2a binding site promoter polymorphism is associated with oral clefts in Latvia. *Stomatologija*, 16(4):132–136, 2014
- KÜCHLER, E. C. et al. Side of Dental Anomalies and Taurodontism as Potential Clinical Markers for Cleft Subphenotypes. *Cleft Palate–Craniofacial Journal*, 48 (1): 103-8, Jan. 2011. <https://doi.org/10.1597/09-159>
- KULKARNI, M.; AGRAWAL, T.; KHEUR, S. Tooth agenesis: newer concept. *J Clin Pediatr Dent*, 36(1):65-69, Fall 2011. Doi: 10.17796/jcpd.36.1.p74362q544210p33
- LEES M. Familial risks of oral clefts. *BMJ*, 23;336(7641):399, Feb. 2008. Doi: 10.1136/bmj.39470.657685.80. Epub 2008 Feb 4.
- LETRA, A. et al. AXIN2 and CDH1 polymorphisms, tooth agenesis, and oral clefts Birth defects research Part A. *Clin Mol Teratol*, 85(2):169–173, Feb. 2009. Doi: 10.1002/bdra.20489
- LETRA, A. et al. Defining subphenotypes for oral clefts based on dental development. *J Dent Res*, 86(10): 986–991, Oct. 2007. <https://doi.org/10.1177/154405910708601013>
- LETRA, A. et al. Interaction between IRF6 and TGFA genes contribute to the risk of nonsyndromic cleft lip/palate. *PLoS One*, 7(9): e45441, 2012. Doi: 10.1371/journal.pone.0045441
- LU, Y. et al. Genetic variants of BMP2 and their association with the risk of non-syndromic tooth agenesis. *PLoS ONE*, 11(6): e0158273, Jun. 2016
- LUDWIG, K. U. et al. Imputation of orofacial clefting data identifies novel risk loci and sheds light on the genetic background of cleft lip +/- cleft palate and cleft palate only. *Hum Mol Genet*, 26(4):829–842, 2017
- MACHIDA, J. et al. Genetic epidemiology of tooth agenesis in Japan: a population- and family-based study. *Clin Genet*, 88(2):167-71, Aug. 2015. Doi: 10.1111/cge.12456

- MARAZITA M. L. et al. Nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in China: assessment of candidate regions. *Cleft Palate Craniofac J*, 39(2):149-56, Mar. 2002. Doi: 10.1597/1545-1569\_2002\_039\_0149\_nclwow\_2.0.co\_2
- MARTELLI, D. R. et al. Maternal and paternal age, birth order and interpregnancy interval evaluation for cleft lip-palate. *Braz J Otorhinolaryngol*, 76(1):107-12, Jan-Feb. 2010. Doi: 10.1590/S1808-86942010000100018
- MARZOUK, T. et al. Association between dental anomalies and orofacial clefts: a meta-analysis. *JDR Clin Transl Res*, 6:368–81, 2020
- MATALOVA, E. et al. Tooth agenesis: from molecular genetics to molecular dentistry. *J Dent Res*, 87(7): 617 - 623, Jul. 2008. Doi: 10.1177/154405910808700715
- MATERN, O. et al. Left-sided predominance of hypodontia irrespective of cleft sidedness in a French population. *Cleft Palate Craniofac J*, 49(3): e1-5, May. 2012. Doi: 10.1597/11-025
- MBUYI-MUSANZAYI, S. et al. Non-syndromic cleft lip and/or cleft palate: Epidemiology and risk factors in Lubumbashi (DR Congo), a case-control study. *J Craniomaxillofac Surg*, 46(7):1051-1058, Jul. 2018. Doi: 10.1016/j.jcms.2018.05.006
- MENEZES, C. et al. Nonsyndromic cleft lip and/or palate: a multicenter study of the dental anomalies involved. *J Clin Exp Dent*, 10:e746–50, 2018
- MENINI, A. A. S. et al. Radiographic study of prevalence of dental anomalies using panoramic radiographs in different age groups. *Revista de Odontologia da Universidade Cidade de São Paulo*, 24 (3):170-177, 2012
- MITCHELL, L. E.; CHRISTENSEN, K. Analysis of the recurrence patterns for nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in the families of 3,073 Danish probands. *Am J Med Genet*, 2;61(4):371-6, Feb. 1996. Doi: 10.1002/(SICI)1096-8628(19960202)61:4<371::AID-AJMG12>3.0.CO;2-P
- MONLLEO, I. L. et al. Diagnostic implications of associated defects in patients with typical orofacial clefts. *J Pediatr*, 91(5), 485–492, Oct. 2015. [https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.12.001S0021-7557\(15\)00065-0](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.12.001S0021-7557(15)00065-0)
- MOSSEY, P. A. et al. Cleft lip and palate. *Lancet*, 2009 Nov 21;374(9703):1773-85. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60695-4. Epub 2009 Sep 9. PMID: 19747722

- MOSSEY, P. A.; MODELL, B. Epidemiology of oral clefts 2012: An international perspective. *Front. Oral Biol*, 16:1–18, 2012. Doi: 10.1159/000337464
- NEVES, L. T. et al. Novel rare variations in IRF6 in subjects with non-syndromic cleft lip and palate and dental agenesis. *Oral Dis*, 25 (1): 223-233, Jan. 2019. Doi: 10.1111/odi.12975
- NZOMIWU, C.L.; FOMETE, B.; OMISAKIN, O. O. Dental Anomalies Associated with Orofacial Cleft among a Group of Individuals in Northwestern Nigeria. *West Afr J Med*, 38(1):3-7, Jan. 2021
- PANAMONTA, V. et al. Global birth prevalence of orofacial clefts: a systematic review. *J Med Assoc Thai*, 98(suppl 7): S11-21, Aug. 2015. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26742364/>
- PHAN, M. et al. Tooth agenesis and orofacial clefting: genetic brothers in arms? *Hum Genet*, 135(12): 1299–1327, 2016. Doi: 10.1007/s00439-016-1733-z
- POLDER, B. J. et al. A meta-analysis of the prevalence of dental agenesis of permanent teeth. *Community Dent Oral Epidemiol*, 32(3): 217-226, May. 2004. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0528.2004.00158.x>
- POLEDNAK, A. P. Paternal age in relation to selected birth defects. *Hum Biol*, 48(4): 727-739, Dec. 1976. <https://www.jstor.org/stable/41462926?seq=1>
- RAJABIAN, M. H.; SHERKAT, M. An epidemiologic study of oral clefts in Iran: analysis of 1,669 cases. *Cleft Palate Craniofac J*, 37(2):191-6, Mar. 2000. Doi: 10.1597/1545-1569\_2000\_037\_0191\_aesooc\_2.3.co\_2
- RAKHSHAN, V. Congenitally missing teeth (hypodontia): A review of the literature concerning the etiology, prevalence, risk factors, patterns and treatment. *Dent Res J (Isfahan)*, 12(1), 1–13, Jan-Feb. 2015. <https://doi.org/10.4103/1735-3327.150286>
- RANTA, R. A review of tooth formation in children with cleft lip/palate. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 90(1): 11–18, Jul 1986. Doi: 10.1016/0889-5406(86)90022-3
- RANTA, R.; TULENSALO, T. Symmetry and combinations of hypodontia in non-cleft and cleft palate children. *Scand J Dent Res*, 96(1):1-8, Feb. 1988. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.1988.tb01400.x>
- SCHADT, E. E. Molecular networks as sensors and drivers of common human diseases. *Nature*, 461(7261), 218-23, 2009

- SCHALK-VAN DER WEIDE, Y. et al. Symptomatology of patients with oligodontia. *Journal Of Oral Rehabilitation*, 21(3): 247 - 261, May. 1994
- SEO, Y. J. et al. Associations between the risk of tooth agenesis and single-nucleotide polymorphisms of MSX1 and PAX9 genes in nonsyndromic cleft patients. *Angle Orthod*, 83(6): 1036–1042, Nov 2013. <https://doi.org/10.2319/020513-104.1>
- SHAPIRA, Y.; LUBIT, E.; KUFTINEC, M. M. Congenitally missing second premolars in cleft lip and cleft palate children. *Am J Orthod Dentofac Orthop*, 115(4): 396–400, Apr. 1999. Doi: 10.1016/S0889-5406(99)70258-1
- SHAPIRA, J.; LUBIT, E.; KUFTINEC, M. M. Hypodontia in children with various types of clefts. *Angle Orthod*, 70(1): 16–21, Feb. 2000. Doi: 10.1043/0003-3219(2000)070<0016:HICWVT>2.0.CO;2
- SILVA, C. M. et al. Can parental consanguinity be a risk factor for the occurrence of nonsyndromic oral cleft?. *Early Hum Dev*, 135:23-26, Aug. 2019. Doi: 10.1016/j.earlhumdev.2019.06.005
- SILVA, C. M. et al. Family history in non-syndromic orofacial clefts: Is there a pattern? *Oral Dis*, 28(8):2194-2203, Nov. 2022. Doi: 10.1111/odi.13942. Epub 2021 Jun 29
- SILVA, C. M. Investigation of Family history among subjects with different types of non-syndromic orofacial clefts. 2020. Dissertação (Mestrado em Fissuras Orofaciais) - Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo, Bauru, 2020. Doi:10.11606/D.61.2020.tde-02102020-114158. Acesso em: 2021-04-16
- SILVA, H. P. V. et al. Risk factors and comorbidities in Brazilian patients with orofacial clefts. *Braz oral res*, São Paulo, 32:e24, 2018. <http://dx.doi.org/10.1590/1807-3107bor-2018.vol32.0024>
- SILVA FILHO, O. G. et al. Classification of cleft lip and palate: brief review, clinical considerations and suggestion of modification. *Rev Bras Cir*, 82(2): 59-65, 1992
- SIVERTSEN, A. et al. Familial risk of oral clefts by morphological type and severity: population based cohort study of first degree relatives. *BMJ*, 336(7641):432–434, Feb. 2008. Doi: 10.1136/bmj.39458.563611.AE



- SLAYTON, R. L. et al. Genetic association studies of cleft lip and/or palate with hypodontia outside the cleft region. *Cleft Palate-Craniofac J*, 40(3): 274–279, May. 2003. Doi: 10.1597/1545-1569(2003)040<0274:GASOCL>2.0.CO;2
- SONG, S. et al. WNT10A variants are associated with non-syndromic tooth agenesis in the general population. *Hum Genet*, 133(1): 117–124, Jan. 2014. <https://doi.org/10.1007/s00439-013-1360-x>
- STOLL, C. et al. Epidemiological and genetic study in 207 cases of oral clefts in Alsace, north-eastern France. *J Med Genet*, 28(5):325-9, May. 1991. Doi: 10.1136/jmg.28.5.325
- SUZUKI, A. et al. A longitudinal study of the presence of dental anomalies in the primary and permanent dentitions of cleft lip and/or palate patients. *Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 54(3): 309–320, May. 2017. <https://doi.org/10.1597/15-186>
- TRINDADE, I. E.; SILVA FILHO, O. G. Fissuras labiopalatinas: uma abordagem interdisciplinar. São Paulo: Santos Editora; 2007
- VARGAS, V. P. S. Prevalência das fissuras labiopalatinas no município de Bauru: concordância de diagnóstico entre registros do HRAC/USP, DNV e SINASC. 2015. Tese (Doutorado em Fissuras Orofaciais) - Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo, Bauru, 2015. Doi:10.11606/T.61.2016.tde-04032016-102118. Acesso em: 2021-06-16
- VASTARDIS, H. et al. A human MSX1 homeodomain missense mutation causes selective tooth agenesis. *Nat Genet*, 13(4): 417-421, Aug. 1996. <https://doi.org/10.1038/ng0896-417>
- VIEIRA, A. R.; ORIOLI, I. M. Birth order and oral clefts: a meta analysis. *Teratology*, 66(5):209-16, Nov. 2002. Doi: 10.1002/tera.10088
- VIEIRA, A. R. et al. Complex segregation analysis of 1,792 cleft lip and palate families in South America: 1967-1997. *Pesqui Odontol Bras* [Internet], 17(2):161–5, Apr. 2003. <https://doi.org/10.1590/S1517-74912003000200012>
- WATKINS, S. E. et al. Classification, epidemiology, and genetics of orofacial clefts. *Clin Plast Surg*, 41(2):149-63, Apr. 2014. Doi: 10.1016/j.cps.2013.12.003
- WEHBY, G. L. et al. Oral cleft prevention program (OCP). *BMC Pediatr*, 26;12:184, Nov. 2012. Doi: 10.1186/1471-2431-12-184

YE, X.; ATTAIE, A. B. Genetic basis of nonsyndromic and syndromic tooth agenesis. *J Pediatr Genet*, 5(4):198-208, Dec. 2016. Doi: 10.1055/s-0036-1592421

YIN, W., BIAN, Z. The gene network underlying hypodontia. *J Dent Res*, 94(7): 878–885, Jul. 2015. <https://doi.org/10.1177/0022034515583999>

YU, Y. et al. Genome-wide analyses of non-syndromic cleft lip with palate identify 14 novel loci and genetic heterogeneity. *Nat Commun*, 24;8:14364, Feb. 2017. Doi: 10.1038/ncomms14364

APÊNDICE A - Roteiro com perguntas estruturadas de resposta aberta para entrevistas

## FICHA DE AVALIAÇÃO

Data de avaliação do prontuário: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_

RG - HRAC: \_\_\_\_\_

Data de nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Local de nascimento: \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_

Sexo: \_\_\_\_\_

Raça: \_\_\_\_\_

Classificação socioeconômica: \_\_\_\_\_

Tipo de fissura: \_\_\_\_\_

Número de filhos: \_\_\_\_\_

Idade e sexo dos filhos: \_\_\_\_\_

Idade materna e paterna na concepção: \_\_\_\_\_

Número de filhos com fissura: \_\_\_\_\_

Idade e sexo dos filhos com fissura: \_\_\_\_\_

Histórico familiar:

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

Consanguinidade parental: \_\_\_\_\_

Escolaridade materna/paterna: \_\_\_\_\_

Históricos gestacional (tabagismo ativo ou passivo, etilismo materno e paterno durante o período periconcepcional, ingestão nutricional, uso de medicamentos e drogas, doenças maternas): \_\_\_\_\_

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

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

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

Observações:

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

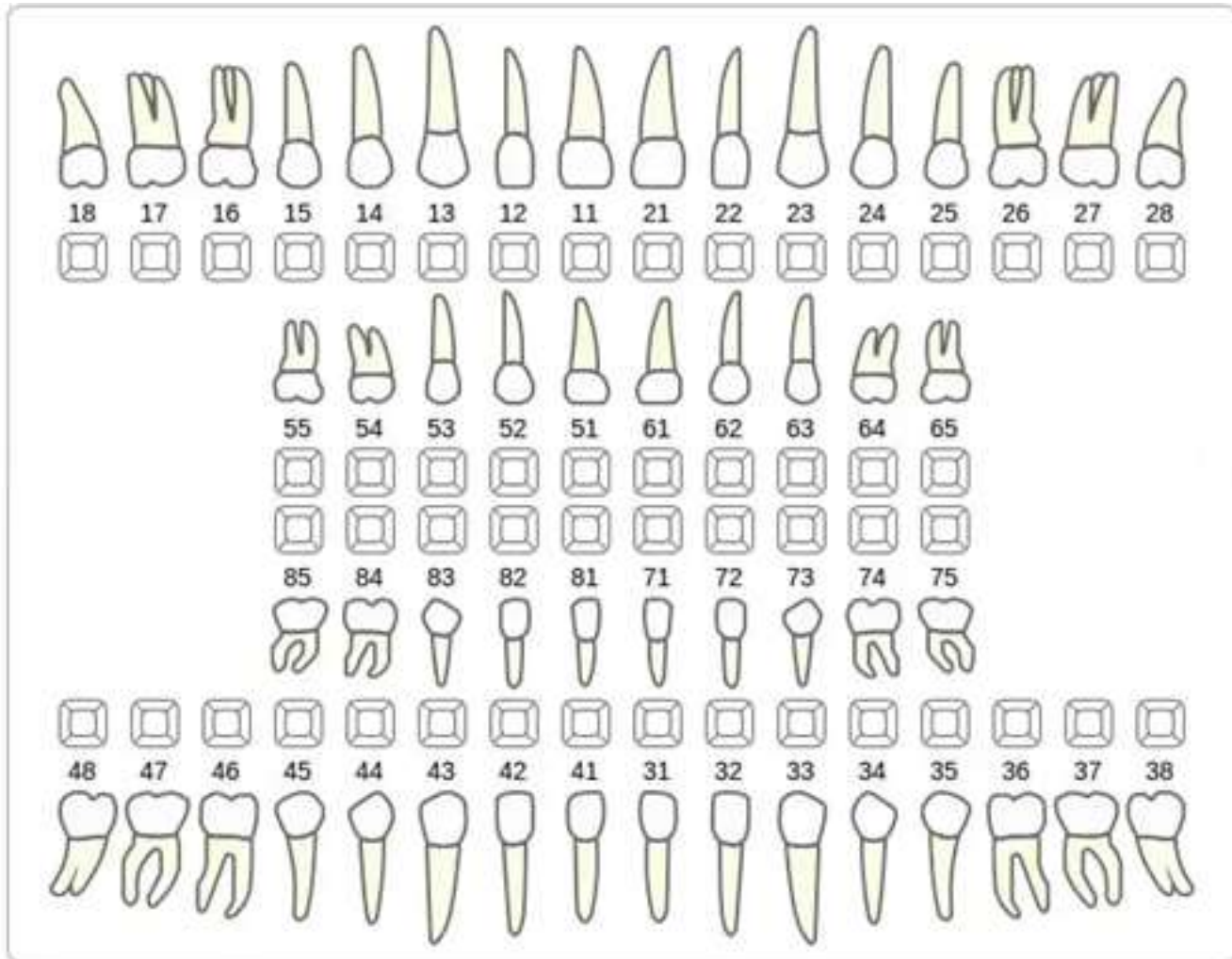
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

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

Data de realização da radiografia: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Data de avaliação da radiografia: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

ODONTOGRAMA



Observações:

---



---



---



---



---



---



---



---



---

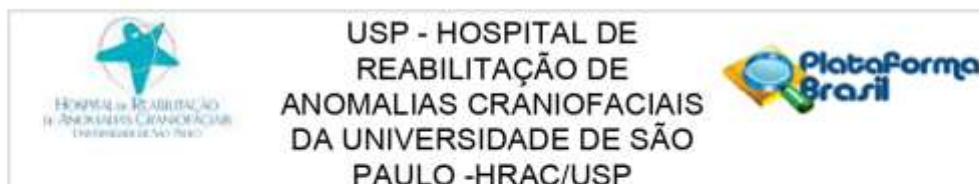


---



---

## ANEXO A – Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Hipodontia associada a fissura oral não síndrômica pode ter influência na recorrência familiar para as fissuras?

**Pesquisador:** Ana Laura Herrera Farha

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 55667622.5.0000.5441

**Instituição Proponente:** Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da USP

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 5.326.776

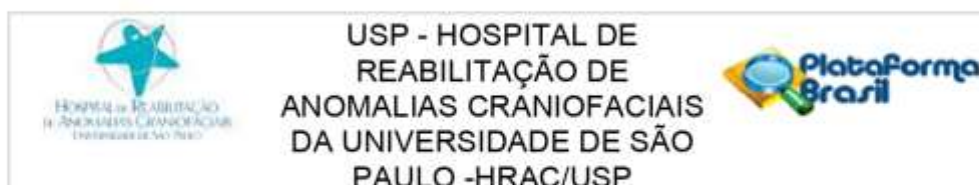
#### Apresentação do Projeto:

O projeto de pesquisa de dissertação de mestrado com o título: "Hipodontia associada a fissura oral não síndrômica pode ter influência na recorrência familiar para as fissuras?" da pesquisadora responsável Ana Laura Herrera Farha, sob orientação da Profa. Dra. Lucimara Teixeira das Neves é apresentado a esse Comitê, na 2ª versão, com o Ofício de Pendência (Of\_Pendencia.pdf 14/03/2022) para ser avaliado em seus aspectos éticos,

A pesquisadora anexou o seguinte informação na metodologia proposta (PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_1882347.pdf 14/03/2022), e a avaliação do Ofício de Pendência encontra-se no item Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

"A amostra será composta por todos os indivíduos matriculados neste hospital situado no município de Bauru, com mais de 18 anos de idade que possuem diagnóstico confirmado de fissura oral não síndrômica. A confirmação do diagnóstico de fissura não síndrômica será coletada no prontuário arquivado no HRAC. Nesses casos, será analisado se os pacientes possuem radiografias ortopantomográficas arquivadas. Posteriormente, serão avaliadas as radiografias destes pacientes a fim de diagnosticar

**Endereço:** Rua Sílvio Marchione, 3-2, Unidade I, 1º andar, sala 169  
**Bairro:** Vila Universitária **CEP:** 17.012-900  
**UF:** SP **Município:** BAURU  
**Telefone:** (14)3235-8421 **Fax:** (14)3234-7818 **E-mail:** cephrac@usp.br



Continuação do Parecer: 5.326.776

ou confirmar o diagnóstico de hipodontias de dentes permanentes fora da região da fissura e que ainda, preferencialmente haja a presença de dente decíduo na posição.

Os pacientes com mais de 18 anos com diagnóstico confirmado de FO não síndrômica após as análises radiográficas serão distribuídos em 2 grupos:

Grupo 1 - indivíduos com fissura associada a hipodontia (FH) e

Grupo 2 - indivíduos com fissura isolada, sem hipodontia (FI).

Entraremos em contato com estes pacientes por e-mail, com explicação sobre o projeto e convidando-o a participar.

Caso o paciente demonstre interesse, será enviado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, a fim de que o mesmo seja assinado e reenviado as pesquisadoras.

Então, será marcado um encontro virtual para esclarecimentos de quaisquer dúvidas e em seguida a aplicação do instrumento, que será a realização de uma entrevista utilizando um roteiro com perguntas estruturadas de resposta aberta.

Quando o paciente já estiver com alguma consulta previamente marcada no HRAC, será combinado com esse paciente para a realização da entrevista no mesmo dia da consulta de forma presencial, respeitando todas as medidas de segurança e de higienização.

Na entrevista, baseando-se em possíveis fatores etiológicos para fissura os pacientes serão abordados sobre informações familiares, a fim de identificarmos: se eles tiveram filhos, quantos filhos, sexo das crianças, idade dos pais na época da concepção de cada filho, e idade dos filhos, se a prole (1 ou mais filhos) apresenta fissura, qual o tipo de fissura da criança, consanguinidade parental, escolaridade materna/paterna e histórico familiar para fissura e outras anormalidades.

Abordaremos também questões a respeito de hábitos e condições durante a gestação da mãe das crianças, filhos desse casal: tabagismo ativo ou passivo, etilismo materno e paterno durante o período periconcepcional, ingestão nutricional, uso de medicamentos e drogas, doenças maternas.

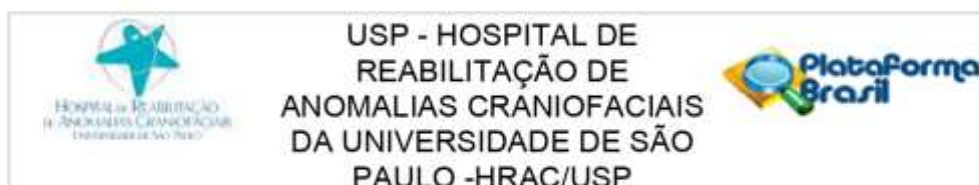
Considerando todas as etapas metodológicas para seleção, recrutamento e entrevistas virtuais dos participantes que concordarem em participar, estimamos uma mostra de 50 indivíduos em cada grupo."

#### Objetivo da Pesquisa:

A pesquisadora anexou o seguinte objetivo (PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_1882347.pdf 14/03/2022):

**Endereço:** Rua Silvio Marchione, 3-2, Unidade I, 1º andar, sala 169  
**Bairro:** Vila Universitária **CEP:** 17.012-900  
**UF:** SP **Município:** BAURU  
**Telefone:** (14)3235-8421 **Fax:** (14)3234-7818 **E-mail:** cephrac@usp.br





Continuação do Parecer: 5.326.776

**\*Objetivo Primário:**

Investigar se indivíduos com fissuras orais com presença de hipodontia tem uma maior frequência de recorrência familiar de FO na prole quando comparados a indivíduos com fissuras sem hipodontia.

**Objetivo Secundário:**

Verificar se um maior número de hipodontias, nos indivíduos com fissura concomitante a hipodontia, correspondem a uma maior taxa de recorrência de fissura na prole. Além de, verificar se a presença desta anomalia dentária pode levar a recorrência de um tipo mais grave (severo/extenso) de fissura, ou seja, de maior comprometimento anatômico, na prole."

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

A pesquisadora anexou a seguinte Avaliação dos Riscos e Benefícios (PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_1882347.pdf 14/03/2022):

**"Riscos:**

Existe o risco da exposição de informações pessoais e pelo fato do paciente ser abordado para responder algumas questões, em uma entrevista, há riscos, aos participantes, de causar constrangimentos ou trazer à memória experiências ou situações vividas que causam sofrimento psíquico, intelectual, social, cultural ou espiritual destes.

**Benefícios:**

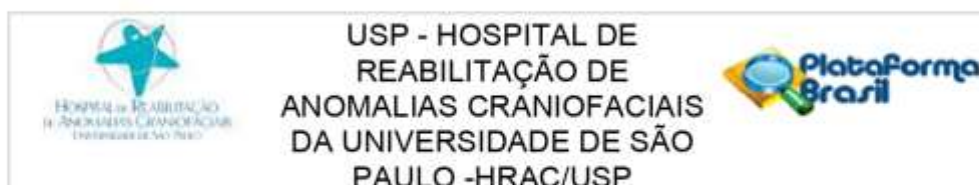
Benefício direto e posterior pelo participante e/ou sua comunidade em decorrência de sua participação na pesquisa, pois por meio deste estudo será possível realizar um melhor aconselhamento a respeito da recorrência familiar a fim de possibilitarmos uma atuação mais efetiva no sentido de orientações para a prevenção de fissuras orais. A equipe se responsabiliza pelo total sigilo das informações adquiridas. E os participantes terão total

liberdade de se recusarem a responder alguma questão e poderão desistir de participar desta pesquisa em qualquer momento. Desta forma, os benefícios esperados prevalecerão sobre os riscos e/ou desconfortos previsíveis. Comprometemo-nos com o máximo de benefícios e o mínimo de danos e riscos. Asseguramos aos participantes da pesquisa os benefícios resultantes do projeto em termos de retorno social."

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trabalho bem estruturado, onde a pesquisadora anexou o documento com esclarecimentos das

**Endereço:** Rua Silvio Marchione, 3-2, Unidade I, 1º andar, sala 169  
**Bairro:** Vila Universitária **CEP:** 17.012-900  
**UF:** SP **Município:** BAURU  
**Telefone:** (14)3235-8421 **Fax:** (14)3234-7818 **E-mail:** cephrac@usp.br



Continuação do Parecer: 5.326.776

pendências anteriormente apontadas (Of\_Pendencia.pdf 14/03/2022) e os comentários se encontram no item "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

A pesquisadora, nessa 2ª versão, acrescentou os seguintes termos:

- Ofício de Pendências (Of\_Pendencia.pdf 14/03/2022).
- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (Term\_Consent\_Online\_modificado.pdf 14/03/2022).
- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO ONLINE (Termo\_Consent\_modificado.pdf 14/03/2022).
- Projeto Detalhado / Brochura Investigador (Projeto\_Pesquisa\_atualizado.docx 14/03/2022).

**Recomendações:**

Não se aplica.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

A pesquisadora anexou o seguinte ofício de Pendência (Of\_Pendencia.pdf 14/03/2022) com os esclarecimentos que foram anteriormente solicitados.

"1. Pendência 1: Cronograma no projeto detalhado (Projeto\_Pesquisa\_ALHF.docx 07/01/2022) encontra-se desatualizado.

a. Resposta: O cronograma presente no projeto detalhado já foi devidamente atualizado, assim como o da Plataforma Brasil.

PENDÊNCIA ATENDIDA.

2. Pendência 2: TCLEs

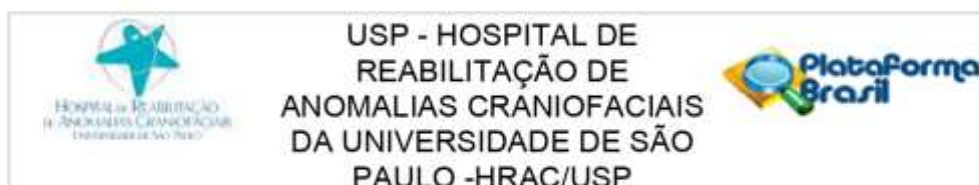
# sem o item indenização.

a. Resposta: Conforme sugerido, o item indenização foi incluído no TCLE online e no TCLE que será aplicado presencialmente.

"Não haverá ressarcimento de despesas uma vez que a pesquisa será feita com os seus dados clínicos arquivados no HRAC-USP. Também estão assegurados ao(à) Sr(a) o direito a pedir indenizações e a cobertura material para reparação a dano causado pela pesquisa ao participante. Asseguramos ao(à) Sr(a) o direito de assistência integral gratuita devido a danos diretos/indiretos

**Endereço:** Rua Silvio Marchione, 3-2, Unidade I, 1º andar, sala 169  
**Bairro:** Vila Universitária **CEP:** 17.012-900  
**UF:** SP **Município:** BAURU  
**Telefone:** (14)3235-8421 **Fax:** (14)3234-7818 **E-mail:** cephrac@usp.br





Continuação do Parecer: 5.326.776

e imediatos/tardios decorrentes da participação no estudo, pelo tempo que for necessário.”

PENDÊNCIA ATENDIDA.

# Com palavras de difícil entendimento (linguagem muito científica)

a. Resposta: As sugestões foram acatadas, revisamos o TCLE e realizamos a substituição dos termos técnicos para termos de fácil entendimento para a população, tanto no TCLE online quanto no que será aplicado presencialmente.

PENDÊNCIA ATENDIDA.

# Informar os riscos com relação aos dados secundários

a. Resposta: Como aconselhado, os riscos com relação aos dados secundários foram acrescentados no TCLE online e no TCLE que será aplicado presencialmente.

“Em relação aos dados coletados, há o risco de divulgação de informações. Porém, toda a equipe garante a manutenção do sigilo e da privacidade dos participantes da pesquisa durante todas as fases da pesquisa e, posteriormente, na divulgação científica, ou seja, todos comprometem-se a não revelar nenhuma informação que possa identificar os participantes da pesquisa”

PENDÊNCIA ATENDIDA.

# Garantia de manutenção do sigilo e da privacidade dos participantes da pesquisa durante todas as fases da pesquisa

a. Resposta: Seguindo a recomendação, enfatizamos, no TCLE online e no TCLE que será aplicado presencialmente, a garantia de manutenção do sigilo e da privacidade dos participantes durante todas as fases da pesquisa.

PENDÊNCIA ATENDIDA.

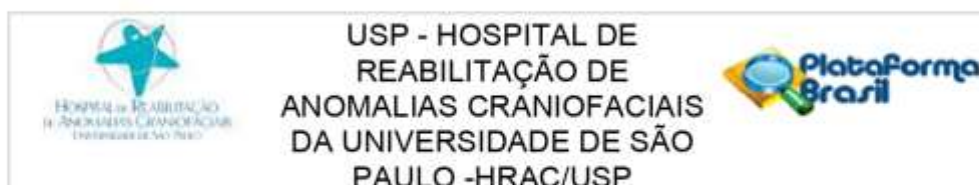
# Em qual local será aplicado o questionário de modo presencial?

a. Resposta: Conforme indicado, adicionamos no TCLE online e no TCLE que será aplicado presencialmente, o local em que será aplicado o questionário de modo presencial.

a. Resposta: “em uma sala reservada no centro odontológico”

PENDÊNCIA ATENDIDA.

**Endereço:** Rua Silvio Marchione, 3-2, Unidade I, 1º andar, sala 169  
**Bairro:** Vila Universitária **CEP:** 17.012-900  
**UF:** SP **Município:** BAURU  
**Telefone:** (14)3235-8421 **Fax:** (14)3234-7818 **E-mail:** cephrac@usp.br



Continuação do Parecer: 5.326.776

# Verificar as diferenças de aplicação de TCLE presencial e de forma online, sendo que no é via assinada e rubricada e no online é "informar ao participante da pesquisa no corpo do TCLE, que ele deve fazer uma captura de tela (print screen) do documento ou salvar o documento em formato PDF"

a. Resposta: Como apontado, foi verificado as diferenças de aplicação de TCLE presencial e de forma online e no corpo do TCLE online foi informado ao participante como guardar o documento.

"O participante de pesquisa deverá imprimir ou arquivar este documento através de uma captura de tela (print screen) ou salvando-o em formato PDF, para que fique com o registro dos contatos do pesquisador e do CEP."

PENDÊNCIA ATENDIDA.

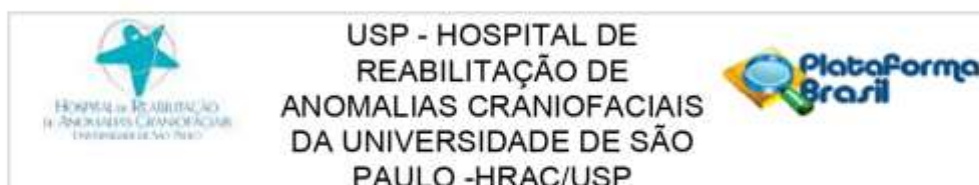
3. Pendência 3: Solicitamos remover o parágrafo "Fica claro que o participante da pesquisa pode a qualquer momento retirar seu CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO e deixar de participar desta pesquisa e ciente de que todas as informações prestadas tornar-se-ão confidenciais e guardadas por força de sigilo profissional (Art. 10 do Código de Ética Odontológica)." Por estar praticamente repetido no parágrafo seguinte.(Termo\_Consent.pdf 07/01/2022)

a. Resposta: De acordo com a solicitação, o parágrafo "Fica claro que o participante da pesquisa pode a qualquer momento retirar seu CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO e deixar de participar desta pesquisa e ciente de que todas as informações prestadas tornar-se-ão confidenciais e guardadas por força de sigilo profissional (Art. 10 do Código de Ética Odontológica)." foi removido afim de evitar repetições".

PENDÊNCIA ATENDIDA.

Uma vez que a pesquisadora esclareceu as pendências anteriormente apontadas e não apresentando impedimento ético recomendo a aprovação do referido projeto .

**Endereço:** Rua Silvio Marchione, 3-2, Unidade I, 1º andar, sala 169  
**Bairro:** Vila Universitária **CEP:** 17.012-900  
**UF:** SP **Município:** BAURU  
**Telefone:** (14)3235-8421 **Fax:** (14)3234-7818 **E-mail:** cephrac@usp.br



Continuação do Parecer: 5.326.776

**Considerações Finais a critério do CEP:**

O pesquisador deve atentar que o projeto de pesquisa aprovado por este CEP refere-se ao protocolo submetido para avaliação. Portanto, conforme a Resolução CNS 466/12, o pesquisador é responsável por "desenvolver o projeto conforme delineado", se caso houver alterações nesse projeto, este CEP deverá ser comunicado em emenda via Plataforma Brasil, para nova avaliação.

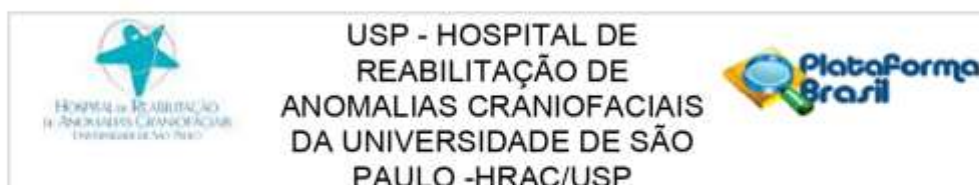
Cabe ao pesquisador notificar via Plataforma Brasil o relatório final para avaliação. Os Termos de Consentimento Livre e Esclarecidos e/ou outros Termos obrigatórios assinados pelos participantes da pesquisa deverão ser entregues ao CEP. Os relatórios semestrais devem ser notificados quando solicitados no parecer.

A obtenção de dados pessoais para recrutamento dos participantes da pesquisa deve ser por meio do sistema de chamados, conforme a Portaria 12/2021-SUPE.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_1882347.pdf	14/03/2022 16:38:38		Aceito
Outros	Of_Pendencia.pdf	14/03/2022 16:37:29	Ana Laura Herrera Farha	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Term_Consent_Online_modificado.pdf	14/03/2022 16:32:24	Ana Laura Herrera Farha	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_Consent_modificado.pdf	14/03/2022 16:31:54	Ana Laura Herrera Farha	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Pesquisa_atualizado.docx	14/03/2022 16:30:31	Ana Laura Herrera Farha	Aceito
Outros	Term_Comp_Tomar_Publico.pdf	04/02/2022 19:57:24	Ana Laura Herrera Farha	Aceito
Folha de Rosto	FR_Ana_Laura.pdf	04/02/2022 14:20:17	Ana Laura Herrera Farha	Aceito
Outros	Carta_Encaminhamento.pdf	07/01/2022 17:37:51	Ana Laura Herrera Farha	Aceito
Declaração de Instituição e	Concordancia_Infraestrutura_2.pdf	07/01/2022 17:37:15	Ana Laura Herrera Farha	Aceito

**Endereço:** Rua Silvio Marchione, 3-2, Unidade I, 1º andar, sala 169  
**Bairro:** Vila Universitária **CEP:** 17.012-900  
**UF:** SP **Município:** BAURU  
**Telefone:** (14)3235-8421 **Fax:** (14)3234-7818 **E-mail:** cephrac@usp.br



Continuação do Parecer: 5.326.776

Infraestrutura	Concordancia_Infraestrutura_2.pdf	07/01/2022 17:37:15	Ana Laura Herrera Farha	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Concordancia_Infraestrutura_1.pdf	07/01/2022 17:37:05	Ana Laura Herrera Farha	Aceito
Outros	Justificativa_TCLE_modos_virtual.pdf	07/01/2022 17:12:03	Ana Laura Herrera Farha	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Term_Consent_Online.pdf	07/01/2022 17:11:00	Ana Laura Herrera Farha	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_Consent.pdf	07/01/2022 17:10:38	Ana Laura Herrera Farha	Aceito
Outros	Term_Perm_Uso_Registro_Online.pdf	07/01/2022 17:08:15	Ana Laura Herrera Farha	Aceito
Outros	Term_Perm_Uso_Registro.pdf	07/01/2022 17:07:38	Ana Laura Herrera Farha	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Pesquisa_ALHF.docx	07/01/2022 17:04:13	Ana Laura Herrera Farha	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

BAURU, 01 de Abril de 2022

Assinado por:  
Renata Paciello Yamashita  
(Coordenador(a))

**Endereço:** Rua Silvio Marchione, 3-2, Unidade I, 1º andar, sala 169  
**Bairro:** Vila Universitária **CEP:** 17.012-900  
**UF:** SP **Município:** BAURU  
**Telefone:** (14)3235-8421 **Fax:** (14)3234-7818 **E-mail:** ceptrao@usp.br