

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA**

**FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**JANAÍNA APARECIDA CALAÇA DA FONSECA**

**CARACTERIZAÇÃO FENOTÍPICA DE FAMÍLIAS COM HIPODONTIA NO HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA, BRASÍLIA-DF.**

**Orientadora: PROF<sup>a</sup>. DR<sup>a</sup>. Ana Carolina Acevedo Poppe**

**BRASÍLIA – DF**

**2008**

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**JANAÍNA APARECIDA CALAÇA DA FONSECA**

**CARACTERIZAÇÃO FENOTÍPICA DE FAMÍLIAS COM HIPODONTIA NO HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA, BRASÍLIA-DF.**

Dissertação de mestrado apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Orientadora: PROF<sup>a</sup>. DR<sup>a</sup>. **Ana Carolina Acevedo Poppe**

**BRASÍLIA – DF**

**2008**

## **DEDICATÓRIA**

Dedico esta dissertação aos meus queridos pais.

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, pela vida e por sempre iluminar meu caminho, dando-me força para perseverar.

Aos meus queridos pais, pelo amor incondicional, por todo o carinho e dedicação que me proporcionaram durante todos esses anos, abdicando-se de seus sonhos em favor dos meus.

Ao meu irmão querido, pelo companheirismo e por sempre me apoiar e confiar em mim.

Ao meu amado esposo, pela paciência, pelo carinho e pelo incentivo, por acreditar tanto em meu potencial.

Aos meus familiares que sempre me amaram e torceram por mim.

Aos meus amigos, em especial a minha “irmã” Raquel, que muito contribui para o meu amadurecimento, por me apoiar e estar ao meu lado em todos os momentos em que eu precisei, muito obrigada pela sua amizade.

A minha querida orientadora, pelo amor maternal com que me conduziu durante todos esses anos. Muito obrigada por todos os ensinamentos e pelo carinho com que me trata sempre.

Às professoras Mara Santos Córdoba e Íris Ferrari, pelo auxílio na interpretação dos heredogramas.

A todos os professores e funcionários que contribuíram para o meu aperfeiçoamento acadêmico, em especial às professoras Eliete Neves, Heliana Dantas Mestrinho e Lílian Marly de Paula.

Aos pacientes da Clínica de Anomalias Dentárias do Hospital Universitário de Brasília, cuja colaboração foi fundamental para a realização deste estudo.

Aos colegas da Clínica de Anomalias Dentárias do Hospital Universitário de Brasília, em especial a Andréia.

Ao Paulo Yamaguti, pela disponibilidade em colaborar com este trabalho.

Aos amigos André e Paulo Tadeu, pelo companheirismo e pela disposição em sempre ajudar.

Ao Felipe, pelo auxílio na confecção dos odontogramas.

Ao professor Philip Stanier e equipe do *Institute of Child Health, University College London, UK*, pela colaboração neste trabalho.

# SUMÁRIO

LISTA DE ILUSTRAÇÕES .....	i
LISTA DE TABELAS .....	iii
LISTA SIGLAS DE ABREVIATURAS.....	iv
RESUMO .....	vi
ABSTRACT .....	vii
INTRODUÇÃO.....	1
REVISÃO DE LITERATURA .....	4
ODONTOGÊNESE.....	4
Fases da odontogênese .....	4
Interações epitélio-ectomesenquimais.....	6
Início da odontogênese .....	7
Morfogênese Dentária .....	9
Citodiferenciação e histodiferenciação.....	10
Rizogênese.....	11
ALTERAÇÕES NO DESENVOLVIMENTO DENTÁRIO .....	11
Hipodontia .....	12
Prevalência.....	12
Etiologia .....	14
Associação com outras anomalias dentárias.....	16
OBJETIVOS.....	20
OBJETIVO GERAL.....	20
OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	20

METODOLOGIA.....	21
Pacientes .....	21
Exame clínico .....	21
Critérios de diagnóstico das anomalias dentárias .....	24
RESULTADOS .....	28
FAMÍLIA COM HIPODONTIA ASSOCIADA À ANQUILOGLOSSIA E A DENTE	
SUPRANUMERÁRIO .....	31
Família I.....	31
FAMÍLIAS COM HIPODONTIA ASSOCIADA A OUTRAS ANOMALIAS DENTÁRIAS	
Família II .....	41
Família III .....	46
Família IV .....	49
Família V .....	53
Família VI.....	60
Família VII .....	64
Família VIII .....	71
Família IX.....	75
DISCUSSÃO .....	81
CONCLUSÃO.....	90
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	91
ANEXO I.....	107
ANEXO II .....	108
ANEXO III .....	109

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Esquema dos principais sinais envolvidos nas fases da odontogênese (até a fase de campânula).....	8
Quadro 1. Resumo das Famílias com hipodontia examinadas e atendidas no HUB.....	28
Figura 2. Heredograma da Família I.....	32
Quadro 2. Distribuição das alterações dentárias de número na Família I. ....	34
Prancha II - Características clínicas dos familiares da Família I.....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
Prancha III - Características radiográficas da Família I. ....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
Prancha IV - Características radiográficas da Família I. ....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
Figura 3. Heredograma da Família II. ....	42
Quadro 3. Distribuição das alterações dentárias de número e forma na Família II.....	44
Prancha V - Características faciais, dentárias e radiográficas do caso índice (IV:2) da Família II. .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
Figura 4. Heredograma da Família III. ....	47
Quadro 4. Distribuição das alterações dentárias de número e forma na Família III. ....	47
Prancha VI - Características faciais, dentárias e radiográficas do caso índice (II:1) da Família III. .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
Figura 5. Heredograma da Família IV.....	50
Prancha VIII - Características radiográficas da Família IV. ....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
Figura 6. Heredograma da Família V. ....	55
Quadro 6. Distribuição das alterações dentárias de número e forma na Família V. ....	57
Prancha IX - Características faciais, dentárias e radiográficas do caso índice (IV:5) da Família V. .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>

Prancha X - Características dentárias e radiográficas do indivíduo V:1 da Família V. ....	<b>Erro!</b>
<b>Indicador não definido.</b>	
Figura 7. Heredograma da Família VI.....	61
Quadro 7. Distribuição das alterações dentárias de número e forma na Família VI. ....	62
Prancha XI - Características faciais, dentárias e radiográficas do caso índice (III:1) da Família VI.....	63
Figura 8. Heredograma da Família VII. ....	65
Quadro 8. Distribuição das alterações dentárias de número na Família VII. ....	68
Prancha XII - Características faciais, dentárias e radiográficas do caso índice (III:4) da Família VII.....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
Prancha XIII - Características dentárias e radiográficas da Família VII.....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
Figura 9. Heredograma da Família VIII. ....	72
Quadro 9. Distribuição das alterações dentárias de número e forma na Família VIII. ....	73
Prancha XIV - Características faciais, dentárias e radiográficas do caso índice (III:2) da Família VII.....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
Figura 10. Heredograma da Família IX.....	76
Quadro 10. Distribuição das alterações dentárias de número na Família IX. ....	78
Prancha XV - Características faciais, dentárias e radiográficas do caso índice (III:4) da Família IX.....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
Prancha XVI - Características radiográficas da Família IX. ....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Seqüências dos <i>primers</i> utilizados para cada um dos fragmentos.....	27
Tabela 2. Características gerais, modo de herança da hipodontia e anomalias dentárias observadas nas famílias estudadas. ....	30
Tabela 3. Resumo das alterações observadas nos pacientes examinados da Família I. ....	33
Tabela 4. Resumo das alterações observadas nos pacientes examinados da Família II.....	43
Tabela 5. Resumo das alterações observadas nos pacientes examinados da Família V.....	56
Tabela 6. Resumo das alterações observadas nos pacientes examinados da Família VI. ....	61
Tabela 7. Resumo das alterações observadas nos pacientes examinados da Família VII. ....	67
Tabela 8. Resumo das alterações observadas nos pacientes examinados da Família VIII.....	72
Tabela 9. Resumo das alterações observadas nos pacientes examinados da Família IX. ....	77

## LISTA SIGLAS DE ABREVIATURAS

AD = Autossômica dominante

ATM = Articulação têmporo-mandibular

AXIN-2 = *Axis inhibition protein 2*

BMP = *Bone morphogenetic protein*

BMP-2 = *Bone morphogenetic protein 2*

BMP-4 = *Bone morphogenetic protein 4*

DNA = Ácido desoxirribonucleico

dpi = Pontos por Polegada

EDTA = *Ethylenediamine tetraacetic acid*

E13 = Décima terceira semana de desenvolvimento embrionário

E11.5 = Onze semanas e meia de desenvolvimento embrionário

FGF = *Fibroblastic growth factor*

FGF-8 = *Fibroblastic growth factor 8*

FGF-9 = *Fibroblastic growth factor 9*

HUB = Hospital Universitário de Brasília

LGR-5 = *Leucine-rich repeat-containing G protein-coupled receptor 5*

MSX-1 = *Msh homeobox 1*

MSX-2 = *Msh homeobox 2*

OMIM = *Online Mendelian Inheritance in Man*

p21 = *Cyclin-dependent kinase inhibitor 1A*

PAX9 = *Paired box gene 9*

SHH = *Sonic hedgehog*

RUNX-2 = *Runt-related transcription factor 2*

TBX-22 = *T-box transcription factor gene 22*

TGFA = *Transforming growth factor  $\alpha$*

TGF  $\beta$  = *Transforming growth factor  $\beta$*

UnB = Universidade de Brasília

Wnt = *Wingless*

## RESUMO

A odontogênese é o processo de formação dentária, resultado de interações epitélio-ectomesenquimais. Em seres humanos, alterações no processo de desenvolvimento dentário são denominadas anomalias dentárias. Dentre essas, uma das mais comuns é a agenesia dentária, uma alteração de número, que é resultado da ausência de formação do germe dentário. Quando a agenesia envolve até seis dentes, excluindo os terceiros molares, essa condição é denominada de hipodontia. O objetivo do presente estudo foi descrever as manifestações bucais e dentárias de pacientes e familiares com hipodontia atendidos e em acompanhamento na Clínica de Anomalias Dentárias da Divisão de Odontologia do Hospital Universitário de Brasília (HUB), da Universidade de Brasília (UnB). Foram estudadas nove famílias, compreendendo 60 indivíduos examinados. O modo de herança autossômico dominante foi sugerido para sete famílias, sendo que em seis a expressividade foi variável, e nas outras duas não foi possível se determinar o modo de herança. Foi verificada a associação da hipodontia com outras anomalias dentárias, sendo estas: dente conóide, dente supranumerário, taurodontia, erupção dentária ectópica e defeito de desenvolvimento do esmalte. Na Família I, com diagnóstico de anquiloglossia e anomalias de número associadas, foi investigada a presença de mutação no gene LGR-5 (*leucine-rich repeat-containing G protein-coupled receptor 5*) e não foi encontrada mutação na região codificante desse gene.

## ABSTRACT

Odontogenesis is the process of tooth development, resulting from epithelial-ectomesenchymal interactions. In humans, alterations in the dental development process are called dental anomalies. One of the most common of these is tooth agenesis, which is a change in number, due to the absence of dental germ formation. When agenesis involves up to six teeth, excluding the third molars, this condition is known as hypodontia. The aim of the present study was to describe the dental and oral cavity manifestations of patients and family members with hypodontia treated or undergoing treatment at the Dental Anomaly Clinic of the Dentistry Division of the Brasília University Hospital (HUB), of the University of Brasília (UnB). Nine families were studied, comprising a total of 60 individuals examined. The dominant form of autosomic inheritance was suggested for seven families; in six of the families expressiveness varied; in two others it was not possible to determine the form of inheritance. Also verified was the association of hypodontia with other dental anomalies, such as conoid teeth, supernumerary teeth, taurodontism, ectopic dental eruptions, and defective enamel development. Family I, diagnosed with ankyloglossy and number anomaly association, was investigated for the presence of a mutation in gene *LGR-5* (*leucine-rich repeat-containing G protein-coupled receptor 5*). However, no mutation was found in the coding region of this gene.

## INTRODUÇÃO

A odontogênese é o processo de formação dentária, resultado da interação entre as células ectodérmicas, o epitélio oral, e as células ectomesenquimais derivadas da crista neural (Thesleff *et al* 1995a). Assim, os estágios iniciais do desenvolvimento dentário são semelhantes aos observados em outros tecidos de origem ectodérmica, tais como cabelos e glândulas (Thesleff *et al* 1995b). O processo da odontogênese envolve a formação da coroa dentária e da raiz dentária. Durante a formação da coroa dentária podem ser evidenciadas morfologicamente as fases de lâmina dentária, botão, capuz, campânula e campânula tardia. Uma vez formada a coroa dentária começa a formação radicular ou rizogênese (Katchburian e Arana, 1999).

Em seres humanos, alterações no processo de desenvolvimento dentário são denominadas anomalias dentárias. Dentre essas, uma das mais comuns é a agenesia (Vastardis, 2000). A agenesia dentária é uma alteração de número, que é resultado da ausência de formação do germe dentário (Cameron e Sampson, 1996; Kau *et al*, 2003). Essa condição pode ser classificada clinicamente de acordo com o número de dentes acometidos. Assim, quando ocorre a ausência de um até seis dentes, excluindo-se os terceiros molares, essa anomalia é conhecida como hipodontia. Se a ausência é de mais de seis dentes, excluindo-se os terceiros molares, denomina-se oligodontia, e se há completa ausência de formação dentária, a condição é conhecida como anodontia (Arte, 2001).

A hipodontia pode ser observada como parte de síndromes que afetam outros sistemas, muitas das quais envolvendo outros órgãos de origem ectodérmica como pele e cabelos (Pinheiro e Freire Maia, 1994), implicando que mecanismos moleculares são responsáveis pelo desenvolvimento dentário e de outros órgãos (Vastardis, 2000; Thesleff, 2006), ou pode ocorrer também como uma condição que afeta apenas os dentes. Nesse caso, é denominada hipodontia

não sindrômica (Graber, 1978; Nieminen *et al*, 1995; Vastardis *et al*, 1996; Schalk-van der Weide *et al*, 1994).

Estudos populacionais têm revelado que a prevalência de hipodontia não sindrômica difere entre os grupos étnicos, entre as dentições decídua e permanente e entre os tipos dentários. A ocorrência dessa anomalia geralmente é maior na dentição permanente do que na decídua (Arte e Pirinen, 2003). Na dentição decídua a prevalência varia entre 0,5% e 2,4%, sendo que os dentes, geralmente, mais acometidos são os incisivos inferiores (Granhén e Granath, 1961; Yonezu *et al*, 1997). Considerando-se a dentição permanente, um estudo de meta-análise realizado por Mattheeuws *et al*, 2004, verificou prevalência de hipodontia, excluindo-se os terceiros molares, variando de 0,03% a 10,1%. Quando os terceiros molares são incluídos na análise, a prevalência é maior, em torno de 24% (Meza, 2003). Há um consenso na literatura de que os dentes mais comumente acometidos pela agenesia dentária são os terceiros molares, já em relação ao segundo tipo dentário mais acometido, as opiniões variam entre os segundos pré-molares inferiores (Lavelle *et al*, 1970; Haavikko, 1971; Magnusson, 1977; Rolling, 1980; Kotsomitis e Freer, 1997; Bäckman e Wahlin, 2001; Endo *et al*, 2006) e os incisivos laterais superiores (Müller, 1970; Ciamponi e Frassei, 1999; Meza, 2003; Altug-Atac e Erdem, 2007). A maioria dos estudos mostra que é mais comum a agenesia de um ou dois dentes (Müller, 1970; Haavikko, 1971; Rolling, 1980; Bäckman e Wahlin, 2001).

Alguns estudos sugerem que as mulheres são mais frequentemente afetadas dos que os homens (Müller, 1970; Bröök, 1984; Kotsomitis e Freer, 1997; Ciamponi e Frassei, 1999).

Quanto à etiologia, tanto fatores ambientais quanto genéticos podem causar falhas no desenvolvimento dentário. Agenesia em decorrência de fatores ambientais ocorre apenas eventualmente, a maioria dos casos de agenesia é em decorrência de fatores genéticos envolvidos. Estudos familiares sugerem que o modo de herança da maioria dos casos de agenesia não-

sindrômica seja autossômica dominante com penetrância incompleta e expressividade variável (Granhén, 1956; Graber, 1978; Arte, 2001).

Estudos demonstraram a associação entre hipodontia e várias outras anomalias ou alterações dentárias. Tem se observado que a associação com outra anomalia é mais freqüente em indivíduos com hipodontia do que na população geral (Kotsomitis e Freer, 1997) e também que há uma maior freqüência de anomalias dentárias entre parentes de casos índices de hipodontia no que na população em geral (Bröök, 1984; Arte, 2001). Dentre essas alterações associadas com a hipodontia estão: dente supranumerário; incisivo lateral superior conóide; taurodontia; transposição dentária; outros tipos de erupção ectópica; defeitos de desenvolvimento do esmalte; retenção de molares decíduos (Lai e Seow, 1989; Symons *et al*, 1993; Peck *et al* 1998; Bacetti, 1998; Arte, 2001).

Apesar da hipodontia ser um dos tipos de anomalia dentária humana mais comum, ainda há poucos relatos na literatura brasileira, não existindo ainda estudos de famílias brasileiras correlacionando fenótipo e genótipo, o que justifica a necessidade de se realizar estudos mais aprofundados nessa área. Assim, o objetivo deste trabalho foi descrever as manifestações bucais e dentárias de pacientes e familiares com hipodontia atendidos e em acompanhamento na Clínica de Anomalias Dentárias da Divisão de Odontologia do Hospital Universitário de Brasília (HUB), da Universidade de Brasília (UnB).

## REVISÃO DE LITERATURA

### ODONTOGÊNESE

Por volta da 6ª semana de vida intra-uterina começa o processo de desenvolvimento dentário (Moore e Persaud, 1994). Embora os dentes se desenvolvam em diferentes momentos, o processo de formação dentária, também conhecido como odontogênese, ocorre da mesma maneira para todos os dentes. A odontogênese é resultado da interação entre as células ectodérmicas, o epitélio oral, e as células ectomesenquimais derivadas da crista neural (Thesleff *et al* 1995a). Assim, os estágios iniciais do desenvolvimento dentário são semelhantes aos observados em outros tecidos de origem ectodérmica, tais como cabelos e glândulas (Thesleff *et al* 1995b).

#### Fases da odontogênese

O processo da odontogênese envolve a formação da coroa dentária e da raiz dentária. Durante a formação da coroa dentária podem ser evidenciadas morfologicamente as fases de lâmina dentária, botão, capuz, campânula e campânula tardia. Uma vez formada a coroa dentária começa a formação radicular ou rizogênese (Katchburian e Arana, 1999).

No início da odontogênese, dentro de cada lâmina dentária, ocorre proliferação celular localizada e continuada que leva à formação de espessamentos epiteliais que invaginam para o ectomesênquima subjacente formando botões epiteliais. Na dentição decídua serão dez botões em cada arco dentário e os botões da dentição permanente se desenvolverão a partir de prolongamentos linguais e distais da lâmina dentária. Ao redor de cada botão epitelial ocorre uma condensação de células ectomesenquimais, que futuramente originarão a papila dentária e o

folículo dentário (Nanci, 2003). A proliferação de células epiteliais continua dando origem a uma estrutura em forma de capuz recobrando o ectomesênquima subjacente. Na fase de capuz, já é possível se visualizar o germe dentário, composto pelo órgão do esmalte, pela papila dentária e pelo folículo dentário. Na convexidade externa do órgão do esmalte, as células assumem uma forma cubóide e formam o epitélio externo do órgão do esmalte, as células que estão na concavidade do órgão do esmalte, portanto, mais próximas da papila dentária, assumem uma forma cilíndrica baixa que formam o epitélio interno do órgão do esmalte, entre esses dois epitélios há o retículo estrelado. Esses dois epitélios são contínuos e crescem até que a coroa dentária obtenha sua forma e tamanho completos. As células ectomesenquimais condensadas formam a chamada papila dentária, que dará origem ao complexo dentino-pulpar, e o ectomesênquima condensado que delimita a papila dentária e circunda o órgão do esmalte é o folículo dentário, do qual se formarão os tecidos de suporte dentário, ou seja, cemento, ligamento periodontal e osso alveolar. Também é nessa fase que é possível visualizar histologicamente o denominado nó do esmalte, localizado no centro do epitélio interno do órgão do esmalte próximo ao ectomesênquima subjacente (Nanci, 2003). O nó do esmalte é composto por células epiteliais que não estão em divisão e está associado à regulação da morfogênese das cúspides por meio do controle da proliferação celular e da apoptose (Jernvall *et al*, 1994; Vaahtokari *et al*, 1996). Cada dente possui um único nó primário do esmalte na fase de capuz, dentes que apresentam mais de uma cúspide, como os molares, desenvolvem nós do esmalte secundários na próxima fase do desenvolvimento, a qual é conhecida como Fase de Campânula (Jernvall *et al*, 1994). Durante essa fase, a coroa assume sua forma final, sua morfodiferenciação (Nanci, 2003).

Ainda na fase de campânula, entre o retículo estrelado e o epitélio interno do órgão de esmalte surgem duas ou três camadas de células que compõem o estrato intermediário (Katchburian e Arana, 1999). Posteriormente, na fase de campânula tardia, ocorre a

citodiferenciação das células em ameloblastos e odontoblastos e, conseqüentemente, a histodiferenciação com os processos de amelogênese e odontogênese (Thesleff e Nieminen, 1996).

Após a formação da coroa dentária, começa a formação da raiz dentária, o processo de rizogênese. Esse processo inicia-se a partir da proliferação celular da alça cervical, o ponto de encontro entre os epitélios interno e externo do órgão do esmalte. Essa proliferação forma uma dupla camada de células epiteliais conhecida como Bainha Epitelial de Hertwig, que prolifera e direciona o processo de formação radicular. O ectomesênquima também prolifera apicalmente, gerando não somente a população celular que contribuirá para o desenvolvimento da polpa radicular, mas também para o desenvolvimento daquelas células que formarão o periodonto de inserção. A Bainha Epitelial de Hertwig se estende, então, demarcando a região da polpa dentária radicular e a do periodonto. À medida que ocorre a proliferação da bainha epitelial de Hertwig e vai sendo formada a raiz dentária, o dente começa o seu processo de erupção na cavidade oral. O processo de rizogênese só se completa após a total erupção dentária. Enquanto a raiz é formada, os tecidos de suporte dentário também estão se desenvolvendo (Thomas, 1995).

### **Interações epitélio-ectomesenquimais**

O desenvolvimento dentário é resultado de interações epitélio-ectomesenquimais, sendo que essas interações são seqüenciais e recíprocas (Thesleff *et al*, 1995a; Thesleff e Sharpe, 1997). Durante décadas, o modelo de estudo da odontogênese foi o embrião de camundongo. Os estudos demonstraram que a odontogênese é um processo sob estrito controle genético que determina o número, a posição e a forma dos diferentes dentes (Thesleff e Nieminen, 1996; Jernvall e Thesleff, 2000; Thesleff, 2000).

### Início da odontogênese

Na década dos oitenta, estudos de recombinação tecidual demonstraram que o potencial indutivo para formação dentária está localizado nas células epiteliais e que após o estágio inicial, esse potencial muda para o ectomesênquima, que então passa a ser o responsável por guiar a morfogênese dentária (Mina e Kollar, 1987; Lumsden, 1988).

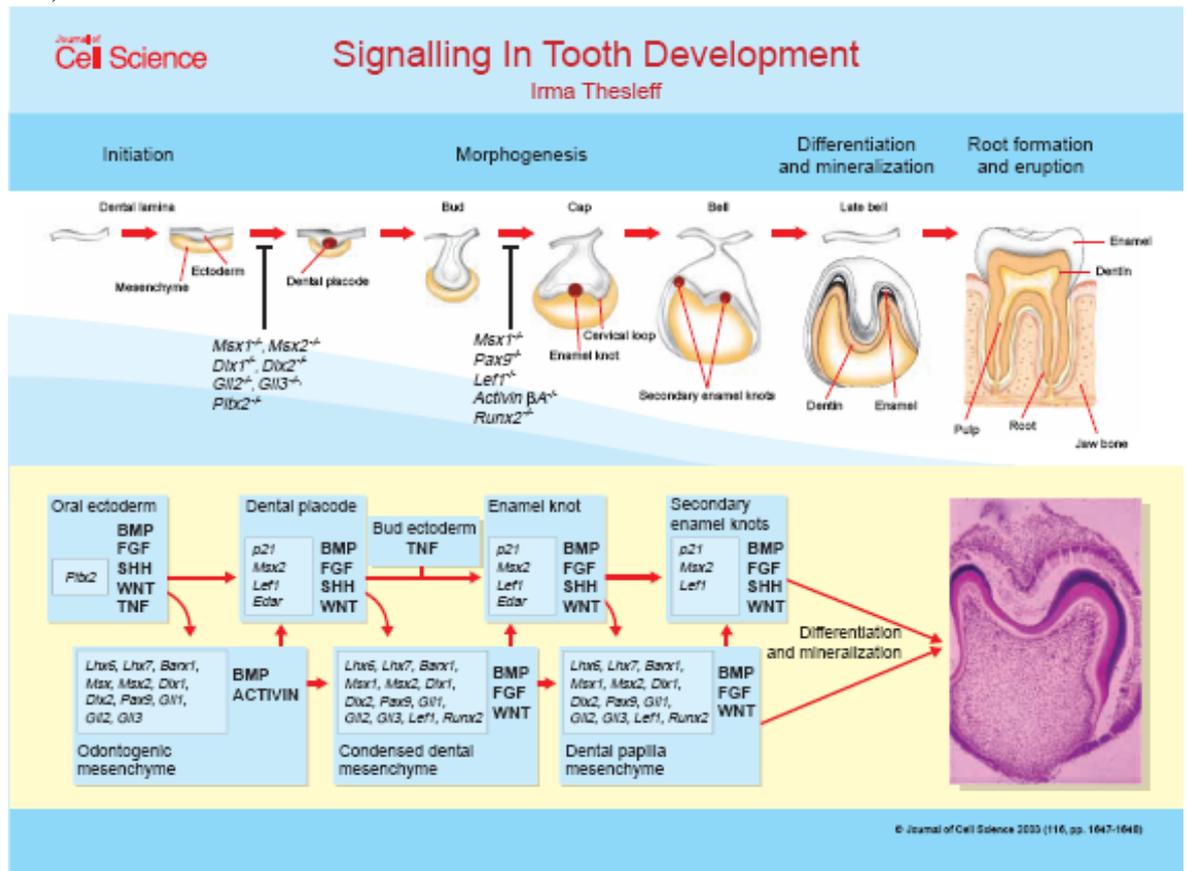
A resposta do ectomesênquima aos sinais epiteliais vem sendo intensamente estudada tanto pela análise dos efeitos da recombinação tecidual, como pela expressão de moléculas sinalizadoras e pela análise de camundongos transgênicos, em que a interrupção do desenvolvimento dentário tem fornecido informações a respeito da hierarquia dos fatores de transcrição e dos sinais, sendo o estágio de botão o mais freqüentemente afetado pela interrupção da odontogênese em vários tipos de camundongos transgênicos (Jernvall e Thesleff, 2000).

Numerosos estudos demonstraram que as interações epitélio-ectomesenquimais são mediadas por diversos fatores de transcrição e moléculas sinalizadoras, e que a expressão de diferentes genes nas vias de sinalização é estágio-dependente (Jernvall e Thesleff, 2000; Cobourne e Sharpe, 2003). A expressão de mais de 300 genes tem sido estudada nos dentes (<http://bite-it.helsinki.fi>).

Moléculas de sinalização parácrina e autócrina de várias famílias conservadas de genes medeiam a comunicação celular durante o desenvolvimento dentário. A maioria delas pertencem às famílias do fator  $\beta$  de transformação de crescimento (TGF  $\beta$ ), que inclui as proteínas morfogenéticas do osso (BMPs) e a activina; do fator de crescimento fibroblástico (FGF); do Hedgehog (SHH) e do Wnt (Thesleff e Nieminen, 1996; Thesleff, 2000; Miletich e Sharpe, 2003; Thesleff, 2003). Embora a maioria dos sinais regule interações entre o ectoderma e o ectomesênquima, eles também mediam comunicação dentro de uma mesma camada tecidual

(Thesleff, 2003). A Figura 1 ilustra um resumo dos principais sinais envolvidos na odontogênese até a fase de campânula.

Figura 1. Esquema dos principais sinais envolvidos nas fases da odontogênese (até a fase de campânula).



Fonte: Thesleff I. Epithelial-mesenchymal signaling regulating tooth morphogenesis. J Cell Sci. 2003 May 1;116(Pt9):1647-8.

Os eventos iniciais de sinalização no desenvolvimento dentário são marcados pela indução do ectomesênquima odontogênico por BMPs e FGFs do epitélio, que está implicada na regulação da formação do botão dentário (Miletich e Sharpe, 2003, Thesleff, 2003). A indução de fatores de transcrição no ectomesênquima regula a expressão de sinais recíprocos para o epitélio. Dois desses sinais são o BMP-4, que é induzido pelo BMP-4 epitelial via *Msx-1* (Bei e Maas,

1998), e a Activina  $\beta$ A, que é induzida pelo FGF-8 epitelial. A expressão desses dois fatores no ectomesênquima é seguido pelo início da formação dos botões epiteliais em embriões de camundongo E11.5 (Ferguson *et al*, 1998).

Alguns dos primeiros dados moleculares do início do processo de odontogênese vieram de estudos da expressão de *Bmp-4* (Cobourne e Sharpe, 2003). Essa molécula inicialmente é expressa no ectoderma oral, depois essa expressão é perdida e começa a ser expressa no ectomesênquima subjacente nas regiões correspondentes à condensação abaixo dos espessamentos localizados dos germes dentários em desenvolvimento. Nos estágios mais tardios do desenvolvimento dentário, a expressão de *Bmp-4* é claramente restrita ao ectomesênquima dos germes nos estágios de botão e capuz (Vainio *et al*, 1993; Tucker *et al*, 1998).

### Morfogênese Dentária

A forma da coroa dentária resulta da morfogênese do epitélio durante os estágios de capuz e campânula e envolve rápida proliferação de células precisamente controlada em tempo e espaço, bem como o dobramento do epitélio nos locais das extremidades das futuras cúspides (Jernvall e Thesleff, 2000).

A transição da fase de botão para capuz é um passo crítico na morfogênese dentária, marcando o início da morfogênese da coroa dentária. No topo do botão dentário surge uma estrutura histologicamente reconhecível denominada de nó do esmalte que, como já mencionado, é um centro de sinalização transitório formado por células ectodérmicas não-proliferativas (Jernvall *et al*, 1994). As células do nó do esmalte expressam mais do que dez diferentes moléculas sinalizadoras incluindo SHH, vários BMPs, FGFs e Wnts (Jernvall *et al*, 1994; Vahtokari *et al*, 1996), muitos dos mesmos sinais vistos no ectoderma odontogênico inicial, tais

como *Shh*, *Bmp-2*, *Fgf-9* e *p21* (Jernvall *et al*, 1998). O nó do esmalte regula o avanço da morfogênese da coroa dentária (Vaahtokari *et al*, 1996). Essa estrutura desaparece por apoptose, mas depois de sua apoptose, em dentes com muitas cúspides, novos nós do esmalte se formam no local onde se formarão as futuras cúspides, são os chamados nós do esmalte secundários, que assim como o primário, também são centros de sinalização transitórios, formados por células não proliferativas e que desaparecem por apoptose (Jernvall *et al*, 1994).

### Citodiferenciação e histodiferenciação

A citodiferenciação e a histodiferenciação também dependem de interações epitélio-ectomesenquimais que controlam os aspectos citológicos e funcionais da diferenciação terminal das células para a posterior deposição das matrizes de dentina e de esmalte (Ruch, 1995). Durante a citodiferenciação, as células do epitélio interno, que até então eram cilíndricas baixas com o núcleo localizado próximo à lâmina basal, tornam-se cilíndricas altas com o núcleo localizado do lado oposto ao da papila dentária, é a chamada inversão de polaridade, quando essas células se transformam, então, em pré-ameloblastos. Os pré-ameloblastos, por sua vez, induzem as células ectomesenquimais da papila dentária a pararem de se dividir, a aumentaram de tamanho e a começarem sua diferenciação em odontoblastos, passando a secretar a primeira camada de dentina, a dentina do manto. A presença dessa matriz, juntamente com os contatos entre os odontoblastos e os pré-ameloblastos desencadeiam a diferenciação final destes em ameloblastos, os quais passam a sintetizar e secretar a matriz orgânica do esmalte. Vários fatores de crescimento, fatores de transcrição, moléculas de adesão e integrinas estão envolvidos nesses mecanismos de sinalização recíproca entre pré-ameloblastos e odontoblastos e entre odontoblastos e ameloblastos (Ruch, 1995; Ruch *et al*, 1995; Katchburian e Arana, 1999).

### Rizogênese

As interações epitélio-ectomesenquimais que ocorrem durante a morfogênese da raiz dentária são pouco conhecidas. Assim como ocorre na coroa, na raiz também são necessárias células epiteliais do epitélio interno do órgão do esmalte para induzir as células ectomesenquimais da papila dentária a se diferenciarem em odontoblastos. A Bainha Epitelial Radicular de Hertwig composta pelos epitélios interno e externo do órgão do esmalte que vai proliferar e direcionar a formação radicular dentária. Sabe-se que durante a formação radicular *Bmps*, *Msx-1* e *Msx-2* estão ativos (Tummers, 2004).

Os avanços no entendimento dos mecanismos moleculares envolvidos no desenvolvimento dentário de camundongos proporcionaram a identificação de muitos genes candidatos acima mencionados que possam também estar envolvidos em alterações no desenvolvimento dentário humano, ocasionando as denominadas anomalias dentárias.

## **ALTERAÇÕES NO DESENVOLVIMENTO DENTÁRIO**

Em seres humanos, alterações no processo de desenvolvimento dentário são denominadas anomalias dentárias. Dentre essas, uma das mais comuns é a agenesia (Vastardis, 2000). A agenesia dentária é uma alteração de número, que é resultado da ausência de formação do germe dentário (Cameron e Sampson, 1996; Kau *et al*, 2003). Essa condição pode ser classificada clinicamente de acordo com o número de dentes acometidos. Assim, quando ocorre a ausência de um até seis dentes, excluindo-se os terceiros molares, essa anomalia é conhecida como hipodontia. Se a ausência é de mais de seis dentes, excluindo-se os terceiros molares, denomina-se oligodontia, e se há completa ausência de formação dentária, a condição é conhecida como anodontia (Arte, 2001).

## **Hipodontia**

A hipodontia pode ser observada como parte de síndromes que afetam outros sistemas, muitas das quais envolvendo outros órgãos de origem ectodérmica como pele e cabelos (Pinheiro e Freire Maia, 1994), implicando que mecanismos moleculares são responsáveis pelo desenvolvimento dentário e de outros órgãos (Vastardis, 2000; Thesleff, 2006). Dentre as principais síndromes relacionadas podem-se citar: as displasias ectodérmicas, as fissuras labial/palatina, a síndrome de Down, a síndrome de Pierre Robin, a síndrome de Rieger, a síndrome de Wan der Woude e a síndrome de Kabuki (Gorlin *et al*, 2001). A hipodontia pode ocorrer também como uma condição que afeta apenas os dentes. Nesse caso, é denominada hipodontia não sindrômica (Graber, 1978; Schalk-van der Weide *et al*, 1994; Nieminen *et al*, 1995; Vastardis *et al*, 1996).

### Prevalência

Estudos populacionais revelaram que a prevalência de hipodontia não sindrômica difere entre os grupos étnicos, entre as dentições decídua e permanente e entre os tipos dentários. A ocorrência dessa anomalia geralmente é maior na dentição permanente do que na decídua (Arte e Pirinen, 2003).

Na dentição decídua, a prevalência varia entre 0,5% e 2,4%, sendo que os dentes, geralmente, mais acometidos são os incisivos inferiores (Granhén e Granath, 1961; Yonezu *et al*, 1997). Normalmente, a ausência congênita de um dente decíduo leva a uma maior prevalência de agenesia de seu sucessor permanente (Granhén e Granath, 1961).

Considerando-se a dentição permanente, um estudo de meta-análise realizado por Mattheeuws *et al*, 2004, verificou prevalência de hipodontia, excluindo-se os terceiros molares,

variando de 0,03% a 10,1%. Quando os terceiros molares são incluídos na análise, a prevalência é maior, em torno de 24% (Meza, 2003). No Brasil, um estudo realizado na cidade de São Paulo verificou prevalência de 9,31%, excluindo-se os terceiros molares (Ciamponi e Frassei, 1999).

Há um consenso na literatura de que os dentes mais comumente acometidos pela agenesia dentária são os terceiros molares, já em relação ao segundo tipo dentário mais acometido, as opiniões variam entre os segundos pré-molares inferiores (Lavelle *et al*, 1970; Haavikko, 1971; Magnusson, 1977; Maklin *et al*, 1979; Silverman e Ackerman, 1979; Rolling, 1980; Kotsomitis e Freer, 1997; Thongudomporn e Freer, 1998; Bäckman e Wahlin, 2001; Endo *et al*, 2006) e os incisivos laterais superiores (Müller, 1970; Ciamponi e Frassei, 1999; Meza, 2003; Gábris *et al*, 2006; Altug-Atac e Erdem, 2007). A maioria dos estudos mostram que é mais comum a agenesia de um ou dois dentes (Müller, 1970; Haavikko, 1971; Magnusson, 1977; Silverman e Ackerman, 1979; Rolling, 1980; Davis, 1987; Bäckman e Wahlin, 2001; Endo *et al*, 2006)

Nenhuma diferença clara foi encontrada na ocorrência entre os dentes superiores e os inferiores. Alguns estudos encontraram maior prevalência na maxila (Müller, 1970; Ciamponi e Frassei, 1999; Meza, 2003) e outros, na mandíbula (Rolling, 1980; Bäckman e Wahlin, 2001).

Alguns estudos sugerem que as mulheres são mais freqüentemente afetadas do que os homens (Müller, 1970; Bröök, 1984; Kotsomitis e Freer, 1997; Ciamponi e Frassei, 1999). Porém existem estudos que não mostram diferenças significativas entre os gêneros (Haavikko, 1971; Rolling, 1980; Stritzel *et al*, 1990; Thongudomporn e Freer, 1998; Arte, 2001; Bäckman e Wahlin, 2001; Meza, 2003; Gábris *et al*, 2006; Endo *et al*, 2006).

### Etiologia

Tanto fatores ambientais quanto genéticos podem causar falhas no desenvolvimento dentário. Agenesia em decorrência de fatores ambientais ocorre apenas eventualmente, e os fatores associados são: trauma (Jorgenson, 1980); uso de quimioterápicos (Axrup *et al*, 1966) e radioterapia (Rushton, 1947).

Quando ocorre como fato isolado, estudos observaram que a agenesia ocorre mais comumente entre indivíduos de uma mesma família do que na população em geral (Bröök, 1984), e observaram, também, uma maior concordância entre gêmeos monozigóticos (Markovic, 1982; Kotsomitis *et al*, 1996). Esses estudos familiares e em gêmeos têm fornecido informações importantes a respeito da presença de fator genético envolvido na herança da hipodontia.

Assim, a maioria dos casos de agenesia é em decorrência de fatores genéticos envolvidos. Estudos familiares sugerem que o modo de herança da maioria dos casos de agenesia não-sindrômica seja autossômica dominante com penetrância incompleta e expressividade variável (Granhén, 1956; Graber, 1978; Arte, 2001). Mas em um estudo realizado por Ahmad *et al* (1998), considerando uma família com muitos relacionamentos consanguíneos e apresentando hipodontia associada a outras anomalias dentárias, sugeriu-se uma forma de transmissão autossômica recessiva. Também há relato de hipodontia com modo de herança ligada ao cromossomo X (Tarpey *et al*, 2007). Já Chosack *et al* (1975) e Suarez e Spence (1974) sugeriram um modelo poligênico de herança e Bröök (1984) sugeriu modelo multifatorial, combinando influências poligênicas e ambientais.

A inativação de genes codificadores de fatores de transcrição pode alterar o desenvolvimento dentário humano. O primeiro gene que foi demonstrado ser essencial para o processo de formação dentária foi o MSX-1 (Vastardis, 1996). Ele está localizado no

cromossomo 4p16.1 (OMIM 142983) e pertence à família dos genes Homeobox. É fortemente expresso no ectomesênquima e mutações nesse gene faz com que o desenvolvimento dentário seja interrompido na fase de botão (Satokata e Maas, 1994). No estudo familiar realizado por Vastardis *et al* (1996), verificou-se que um tipo de mutação no gene MSX-1 estava associado à agenesia de segundos pré-molares e terceiros molares. Outro estudo realizado por Scarel *et al* (2000) observou que a inativação do gene MSX-1 estava associada somente aos casos de agenesia dentária autossômica dominante de segundos pré-molares e terceiros molares, não se relacionando a outros tipos de hipodontia. Seifi *et al* (2007) verificou que mutação no gene MSX-1 contribui para a agenesia dentária de segundos pré-molares inferiores e de incisivos laterais superiores em iranianos. Já Nieminen *et al* (1995) relatou, em seu estudo, evidências de que não havia ligação entre a hipodontia de incisivos e de pré-molares com mutações nesse gene. Os resultados desses estudos familiares sugerem que o MSX-1 desempenha um papel importante no desenvolvimento dentário e parece estar associado a um tipo específico de agenesia dentária, ou seja, principalmente a agenesia de segundos pré-molares e de terceiros molares, mas que também outros genes estejam envolvidos na agenesia dentária humana.

No caso de hipodontia não síndrômica humana, estudos verificaram polimorfismos nos genes MSX-1 (Vieira *et al*, 2004), no PAX-9 (Peres *et al*, 2005), no AXIN-2 (Mostowska *et al*, 2006), e também mutação no gene TGFA associada com agenesia de incisivos (Vieira *et al*, 2004).

### Síndrome de Witkop

A síndrome de Witkop é um tipo de displasia ectodérmica caracterizada por presença de agenesia dentária ou dentes conóides e alteração nas unhas (OMIM 189500). Mutações no gene MSX-1 foi relatada em associação com essa síndrome (Jumlongras *et al*, 2001).

### Fissuras lábio-palatinas e hipodontia

As fissuras lábio-palatinas são as malformações crânio-faciais mais freqüentes em humanos e consistem em erros de fusão dos processos faciais embrionários que interferem no desenvolvimento fisiológico, psicológico e social dos indivíduos afetados. Elas podem ocorrer como condições isoladas, associadas a síndromes ou, ainda, associadas a outras alterações bucais (Gorlin, 2001; Murray, 2002). Já foram relatadas mutações no gene *T-box transcription factor gene 22* (TBX-22) em famílias segregando fissura palatina e anquiloglossia, que é uma condição em que o freio lingual encontra-se estendido anteriormente e/ou encurtado, ligada ao cromossomo X (Braybrook *et al*, 2001). Também anomalias dentárias podem ocorrer em associação com as fissuras lábio-palatinas não-sindrômicas, entre elas, a agenesia dentária, principalmente, na região acometida pela fissura (Vieira *et al*, 2004).

### Associação com outras anomalias dentárias

Estudos têm demonstrado a associação entre hipodontia e várias outras anomalias ou alterações dentárias. Duas anomalias são consideradas associadas se, em uma amostra de pessoas selecionadas de acordo com uma anomalia, a prevalência de outra é significativamente maior do que na população em geral ou em um grupo controle (Arte, 2001). Tem se observado que a associação com outra anomalia é mais freqüente em indivíduos com hipodontia do que na população geral (Kotsomitis e Freer, 1997) e também que há uma maior freqüência de anomalias dentárias entre parentes de casos índices de hipodontia no que na população em geral (Bröök, 1984; Arte, 2001). Dentre essas alterações associadas com a hipodontia estão: dente supranumerário; incisivo lateral superior conóide; taurodontia; transposição dentária; outros tipos de erupção ectópica; defeitos de desenvolvimento do esmalte; retenção de molares decíduos (Lai e Seow, 1989; Symons *et al*, 1993; Peck *et al* 1998; Bacetti, 1998; Arte, 2001).

### *Incisivo lateral superior conóide*

Um dente é considerado conóide quando a largura méso-distal incisal da coroa é menor do que a cervical (Bacetti, 1998; Bäckman. & Wahlin, 2001). Estudos têm verificado que pessoas com hipodontia apresentam uma maior probabilidade de também apresentarem incisivo lateral superior conóide (Granhén, 1956). Alvesalo e Portin (1969), estudando a frequência e o padrão de herança da agenesia e de dente conóide em famílias, sugeriram que essas duas condições sejam diferentes expressões de um mesmo gene autossômico dominante com penetrância incompleta. Bröök (1984) relatou que 43% dos pacientes que apresentavam agenesia dentária também apresentavam dente conóide e que há uma maior tendência de haver dente conóide associado com agenesia dentária quanto maior o número de dentes ausentes congenitamente, nesse estudo, ele verificou que todas as crianças que apresentavam oligodontia, também apresentavam dente conóide.

### *Dente supranumerário*

Um dente supranumerário é aquele que excede o número normal de dentes, independente de sua localização ou forma (Zhu *et al*, 1996a). Camilleri (1967) relatou um caso de agenesia de incisivos laterais superiores associado com presença de mesiodens. Davis (1987) verificou associação de dente supranumerário superior com hipodontia na mandíbula. Zhu *et al* (1996b) relataram um caso de agenesia de incisivos laterais superiores associado com presença de supranumerário na região do primeiro molar inferior direito. Segura e Jiménez-Rubio (1998) relataram um caso de agenesia de incisivo lateral superior esquerdo associado com mesiodens superior. Das *et al* (2006) relataram um caso de agenesia de incisivos centrais inferiores associado com mesiodens inferior.

### *Taurodontia*

Segundo os critérios estabelecidos por Seow e Lai (1989), um dente é considerado com taurodontia quando a relação coroa-corpo/raiz for igual ou maior que 1,1. Um dente com taurodontia pode ainda ser classificado como com hipotaurodontia (quando a proporção coroa-corpo/raiz for entre 1,10 e 1,29); mesotaurodontia (quando a proporção coroa-corpo/raiz for entre 1,30 e 2,00) ou hiperturodontia (quando a proporção coroa-corpo/raiz for maior que 2,0). Seow e Lai relataram nesse estudo que taurodontia de molares inferiores estava presente em 35% dos indivíduos com hipodontia. Schalk-van der Weide *et al* (1993) verificaram que a prevalência de taurodontia em pacientes com oligodontia foi significativamente maior do que em um grupo controle. Arte (2001) relatou que de onze casos índices de hipodontia, sete apresentavam taurodontia de pelo menos um molar, o que representa 64% dos casos. Bäckman e Wahlin (2001) também verificaram caso de associação entre hipodontia e taurodontia.

### *Defeitos de desenvolvimento do esmalte*

Os defeitos de desenvolvimento do esmalte no dente humano podem ser classificados, de acordo com a aparência macroscópica, em três tipos. A opacidade restrita pode ser definida como um defeito envolvendo uma alteração na translucidez do esmalte que pode ser claramente delimitada em relação ao esmalte adjacente normal. A opacidade difusa também é uma alteração na translucidez do esmalte, mas seu limite com o esmalte adjacente normal não pode ser claramente definido (Small e Murray, 1978, Suckling, 1989). O outro tipo de defeito do esmalte é a hipoplasia que consiste em uma redução localizada da espessura do esmalte (Nikiforuk e Fraser, 1979; Nikiforuk e Fraser, 1981). Estudos verificaram a presença de opacidade difusa, de

opacidade restrita e de hipoplasia do esmalte em associação com a hipodontia (Symons *et al*, 1993; Ahmad *et al*, 1998; Bacetti, 1998).

#### *Erupção ectópica e transposição dentária*

A erupção ectópica pode ser definida como um dente erupcionado em posição ou orientação anormal. Já a transposição dentária é uma forma de erupção ectópica em que um dente permanente se desenvolve e erupciona na posição normalmente ocupada por outro dente permanente. Quando tanto as coroas quanto as raízes dos dentes envolvidos estão transpostas é considerado como transposição total, se apenas uma das estruturas (coroas ou raízes) está transposta é considerado como transposição parcial (Shapira e Kufinec, 2001).

Vários estudos relacionaram erupção ectópica ou transposição dentária com a hipodontia (Shinhufvud *et al*, 1988; Symons *et al*, 1993; Peck *et al*, 1996; Peck *et al*, 1998; Arte, 2001; Kavadia-Tsatala *et al*, 2003; Camilleri, 2005).

#### *Retenção prolongada de molares decíduos*

Também conhecida como infraoclusão de molares decíduos pode ser definida quando a distância entre o dente afetado e o plano oclusal for maior do que 1mm (Bacetti, 1998). Estudos relacionaram retenção prolongada de molares decíduos com hipodontia de pré-molares (Symons, 1993; Bacetti, 1998).

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GERAL**

Descrever as manifestações bucais e dentárias de pacientes e familiares com hipodontia atendidos e em acompanhamento na Clínica de Anomalias Dentárias da Divisão de Odontologia do Hospital Universitário de Brasília (HUB), da Universidade de Brasília (UnB).

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- 1- Determinar o modo de herança da hipodontia nas famílias em acompanhamento;
- 2- Determinar a presença de hipodontia nos casos índices e nos familiares;
- 3- Identificar o número e o tipo de dentes ausentes nos casos índices e nos familiares afetados;
- 4- Determinar a presença de outras anomalias dentárias nos indivíduos examinados;
- 5- Realizar análise de mutação do gene *LGR-5* (*leucine-rich repeat-containing G protein-coupled receptor 5*) em família com diagnóstico de anquiloglossia e anomalias de número associadas.

## **METODOLOGIA**

O presente estudo foi submetido à Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), Ministério da Saúde, e aprovado por essa em 22 de novembro de 2001, parecer 1440/2001, registro 3120 (Anexo I).

### **Pacientes**

Participaram deste estudo, indivíduos que procuraram atendimento na Clínica de Anomalias Dentárias da Divisão de Odontologia do Hospital Universitário de Brasília (HUB), no período de abril de 2002 a abril de 2007, e que apresentavam ausência congênita de um até seis dentes permanentes, excluindo os terceiros molares. Também foram incluídos os familiares que voluntariamente aceitaram o convite para participar deste estudo.

Todos os pacientes, após assinarem o termo de consentimento informado livre e esclarecido (Anexo II), foram submetidos a exame clínico e a exames complementares necessários para se realizar a caracterização fenotípica das famílias. Todos os indivíduos que participaram do estudo receberam ou recebem tratamento odontológico dentro das possibilidades oferecidas na Clínica de Anomalias Dentárias da Divisão de Odontologia do Hospital Universitário de Brasília (HUB) e os casos índice serão acompanhados periodicamente.

### **Exame clínico**

A caracterização fenotípica das alterações bucais e dentárias nas famílias estudadas foi baseada nos resultados obtidos a partir dos exames clínicos e exames complementares odontológicos realizados. Os dados obtidos a partir desses exames foram registrados na ficha da

Clínica de Anomalias Dentárias do HUB (Anexo III) e no prontuário do HUB, para cada paciente.

### Exame clínico odontológico

Todos os pacientes foram submetidos a exame clínico realizado em cadeira odontológica, consistindo de anamnese, exame físico extrabucal e exame físico intrabucal.

Na anamnese, foi investigada a história médica e odontológica pregressa e atual do paciente e de seus antecedentes familiares, incluindo a investigação sobre existência de alguma alteração sistêmica e/ou presença de alguma síndrome. Os pacientes foram questionados sobre a existência de alteração nos cabelos, na pele e nas unhas. Os pacientes foram questionados sobre a existência de outros casos de agenesia dentária ou de outra alteração de desenvolvimento dentário na família, e, também sobre a realização de extrações dentárias.

Ao exame físico extrabucal, foram avaliadas, por inspeção visual e palpação, as Articulações Têmporo-Mandibulares (ATM's), os linfonodos (cabeça e pescoço), a simetria e o perfil facial, a presença de edemas, a pele, os cabelos e as unhas.

O exame físico intrabucal consistiu em um minucioso exame dos tecidos moles bucais, a fim de se detectar possíveis alterações nos lábios, na mucosa oral, na região retromolar, na língua, nos palatos duro e mole e nas glândulas salivares. O exame dentário foi realizado sob luz artificial após os dentes terem sido devidamente secos. A finalidade desse exame foi investigar e registrar presença de anomalias dentárias.

A fim de se determinar o modo de herança da agenesia nas famílias estudadas, foi construído o heredograma, de cada família, com base na história familiar e nos dados obtidos com o exame clínico e com os exames complementares, utilizando o programa *Cyrillic* versão 2.1 para *Windows*. A existência de consangüinidade entre cônjuges foi questionada. Aqueles

familiares não residentes em Brasília ou aqueles residentes, mas que não aceitaram participar do estudo, tiveram suas condições de saúde geral e de presença de alterações de desenvolvimento dentário descritas pelos seus familiares que participaram da pesquisa.

Todos os casos índices foram encaminhados para o Serviço de Genética Clínica do HUB para avaliação e aconselhamento.

#### Exames complementares

Foram realizadas sete tomadas fotográficas com câmera digital Cânon EOS REBEL 300D e com o auxílio de afastadores e espelhos bucais, sendo duas tomadas extrabucais nas posições frontal e perfil e cinco tomadas fotográficas intrabucais nas posições frontal, lateral direita, lateral esquerda, oclusal superior e oclusal inferior. Alguns pacientes possuíam documentação fotográfica e a disponibilizaram para avaliação.

O estudo radiográfico consistiu na análise da radiografia panorâmica de cada paciente, realizada em aparelho *Rotograph Plus*® - *Villa Medical System* – Itália, a fim de se detectar a ausência de germes dentários e, também, a presença de outras alterações de desenvolvimento dentário. Alguns pacientes já possuíam radiografia panorâmica realizada em outro estabelecimento e a disponibilizaram para este estudo.

As radiografias periapicais e interproximais foram executadas de acordo com as necessidades individuais e realizadas em aparelho *Spectro 70 Kv 10 mA* – *Dabi Atlante* – Brasil.

Todas as radiografias foram digitalizadas em escaner *Epson Expression 1680* - Japão, com uma resolução de 300 dpi.

Foram confeccionados modelos de estudo para se avaliar possíveis alterações morfológicas dentárias.

## **Critérios de diagnóstico das anomalias dentárias**

### Alterações de número

*Agenesia dentária:* Um dente foi considerado congenitamente ausente quando não estava presente na boca nem na radiografia panorâmica, excluída história de exodontia ou de perda do dente em decorrência de trauma. Foi considerada como hipodontia quando havia agenesia de um até seis dentes permanentes, excluindo os terceiros molares.

*Dente supranumerário:* Foi diagnosticado como dente supranumerário aquele que excedia o número normal de dentes, independente de sua localização ou forma.

### Alterações de forma

*Dente conóide:* Um dente foi considerado conóide quando a largura méso-distal incisal da coroa era menor do que a cervical.

*Taurodontia:* O diagnóstico de taurodontia foi obtido, para os primeiros molares inferiores permanentes, com base nos critérios descritos por Seow e Lai (1989), em que um dente apresenta taurodontia quando a relação coroa-corpo/raiz for igual ou maior que 1,1. O grau de taurodontia foi classificado como hipotaurodontia (quando a proporção coroa-corpo/raiz foi entre 1,10 e 1,29); mesotaurodontia (quando a proporção coroa-corpo/raiz foi entre 1,30 e 2,00) ou hipertaurodontia (quando a proporção coroa-corpo/raiz foi maior que 2,0). Foram excluídos dessa análise os primeiros molares que apresentavam destruição coronária; restauração muito extensa ou rizogênese incompleta. Para estabelecer a relação coroa-corpo/raiz, a radiografia panorâmica

de cada indivíduo foi digitalizada em escaner *Epson Expression 1680* - Japão, com uma resolução de 300 dpi. As medições foram realizadas utilizando o programa *Image Pro-Express*, versão 6.0 para *Windows*. Todas as medições foram repetidas com um intervalo de uma semana e apenas dois dentes receberam diagnósticos diferentes nas duas medições. O diagnóstico final e a classificação do tipo de taurodontia para esses dentes foram obtidos a partir da média entre as duas medições. O teste *t* de *Student* foi utilizado para avaliar a concordância intra-observador para a análise de taurodontia de primeiros molares inferiores. Para isso, foram testadas as diferenças entre a primeira e segunda mensuração da proporção coroa-corpo/raiz. Foi considerado um intervalo de confiança de 95% e um nível de significância de 0,05 ( $p = 0,05$ ). Para essa análise estatística foi utilizado o programa *SPSS* versão 13.0 para *Windows* (*Statistical Package for Social Sciences*). Não houve diferença estatisticamente significativa entre a primeira e segunda mensuração da proporção coroa-corpo/raiz, tanto no lado direito ( $p = 0,790$ ) quanto no lado esquerdo ( $p = 0,708$ ). Isto indica concordância intra-observador para análise de taurodontia em ambos os lados.

Defeitos de esmalte: Foi registrada a presença de opacidades difusa e restrita e de hipoplasias do esmalte.

#### Alteração na erupção dentária

*Erupção ectópica:* Um dente foi considerado erupcionado ectopicamente quando havia erupcionado em posição ou orientação anormal.

*Transposição dentária:* Forma de erupção ectópica em que um dente permanente se desenvolve e erupciona na posição normalmente ocupada por outro dente permanente. Quando tanto as coroas quanto as raízes dos dentes envolvidos estavam transpostas foi considerado como transposição

total, se apenas uma das estruturas (coroas ou raízes) estavam transpostas, foi considerado como transposição parcial.

## **Análise de mutações**

### Extração de DNA Genômico e análise de mutações

Com o intuito de se identificar mutações no gene LGR-5 (*leucine-rich repeat-containing G protein-coupled receptor 5*) na Família 1, com diagnóstico de anquiloglossia e anomalias de número associadas, foi realizada a coleta de amostras de 20 ml de sangue venoso de todos os pacientes examinados em tubos *Vaccuntainer* contendo EDTA como agente anticoagulante (Corning®), para se proceder à extração de DNA genômico e a sua posterior análise. O DNA foi extraído usando o kit *Wizard Genomic DNA purification Kit* (Promega, Madison, WI).

O material foi enviado para o Dr. Philip Stanier no *Institute of Child Health, University College London, UK*, para estudo de análise de mutações. Os *primers* foram desenhados para amplificar os 18 exons do gene LGR-5 incluindo as regiões exon-intron utilizando-se as seqüências genômica e do cDNA disponíveis no site NCBI – NM 003667 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/viewer.fcgi?db=nucore&id=24475886>).

Os *primers* utilizados são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Sequências dos *primers* utilizados para cada um dos fragmentos.

<b>Fragmento</b>	<b>Seqüência <i>primer F</i></b>	<b>Seqüência <i>primer R</i></b>
Exon 1	CTGAGTTGCAGAAGCCCAC	CTTGGACGAACCTTCCTTC
Exon 2	CAATTCATTTGTCAAGCAGGG	AAATTGTTGGTGCTGACAGG
Exon 3	ATGACTTCCACATGAAGAGG	AGTGTGATATGGCTGTATGG
Exon 4	TCACAGGAATTTTCAGCTCCC	GGTATGACTCCCAACCAAGG
Exon 5	AAATGCTCCAGATGTCAGGG	CCCATTTGAGCTTTGAAGAG
Exon 6	GTTAAGTGTGGTCTGTGCAG	CAAACCAAACAAAGTCTGGC
Exon 7	GGGTTCCCTTGGAAATAGCATG	TACTGGTATTTGCTAGAGATAG
Exon 8	TTATTGCCACTGTGGTCAGG	AGTGTTTCAGCTAGAACCTGG
Exon 9/10	CCTGAAACCAAGGAATTGGG	CCATTAGAGCTTGATCAG
Exon 11	CCATTAGAGCTTGATCAG	TCATGTCTGCCATTTACCC
Exon 12	TG TTCAGAGTCTGCCTTTGG	CAGTGACCCTGAGAAATGTG
Exon 13	TGATTAAGGGCAGGTAGTCC	GTCCCACCACAATAGTACAC
Exon 14	TCTGAAGGGCAGTTTGATAAG	TGCATATCCAGCTTCTTCAAC
Exon 15	AGAGTAAGGACCCTGCTTAG	CAAAGTGTCTCACGACCTC
Exon 16	CCAAAGGTAGAATAATTGGGTG	CCATGTGTTCCACTGAACAC
Exon 17	ACTCTCCACTCTGGGATTTG	TGGACTCAGAATCAGTGGTG
Exon 18	GACCATTATCTCTTGGCATCC	GTTTTACCATAGAGCAGTCCC
	CTACTGCAATTTGGACAAGGG	TCACTCTCAAGTATCAAGAGG

Após amplificação, os produtos foram purificados e sequenciados automaticamente no equipamento ABI PRISM® 3100 Genetic Analyzer, utilizando-se um dos oligonucleotídeos de interesse (sense ou antisense).

Os resultados obtidos foram comparados com a base de dados BLASTN com acesso de número NM\_003667 para o DNA genômico e número AF062006 para o cDNA.

## RESULTADOS

Foram estudadas nove famílias não relacionadas, compreendendo 60 indivíduos examinados e atendidos na Clínica de Anomalias Dentárias da Divisão de Odontologia do Hospital Universitário de Brasília - HUB, de ambos os gêneros, com idades compreendidas entre 3 e 60 anos. A média de idade dos casos índice, quando procuraram atendimento, foi de 15 anos, variando de 6 a 32 anos de idade. A queixa comum dos casos índice quando procuraram atendimento foi ausência de dentes permanentes e/ou aparência dos dentes. As famílias foram identificadas como Família I a IX (Quadro 1).

Quadro 1. Resumo das Famílias com hipodontia examinadas e atendidas no HUB.

	<b>Gerações descritas</b>	<b>Familiares examinados pela Odontologia</b>	<b>Familiares examinados afetados</b>	<b>Familiares examinados não afetados</b>	<b>Origem Geográfica</b>
<b>Família I</b>	3	12	6	6	Ceará
<b>Família II</b>	3	12	1	11	Minas Gerais
<b>Família III</b>	2	4	1	3	Bahia
<b>Família IV</b>	2	4	2	2	França
<b>Família V</b>	3	7	2	5	São Paulo
<b>Família VI</b>	2	3	1	2	Piauí
<b>Família VII</b>	2	7	2	5	*
<b>Família VIII</b>	2	4	1	3	Piauí e Minas Gerais
<b>Família IX</b>	2	7	3	4	Ceará e Piauí
<b>Total</b>		<b>60</b>	<b>19</b>	<b>41</b>	

\* Não foi possível determinar.

A anamnese e o exame físico realizados na clínica odontológica não revelaram alterações de pele, cabelos ou unhas, descartando assim o diagnóstico de algum tipo de displasia ectodérmica nas famílias estudadas. Também não foram encontradas fissuras orofaciais completas ou incompletas nem alterações da mucosa bucal. Apenas a Família 1 apresentava

alteração nos freios lingual e labial inferior. Todos os casos índice foram encaminhados para o Serviço de Genética Clínica do HUB, porém apenas a Família 3 compareceu. Essa mesma família também foi encaminhada para a Clínica de Dermatologia do HUB por haver suspeita de displasia ectodérmica.

A Tabela 2 resume as características gerais de cada família, o modo de herança da agenesia dentária e as anomalias dentárias observadas nas famílias estudadas. A caracterização detalhada da dentição permanente de alguns familiares adultos quanto a alterações numéricas e/ou morfológicas foi dificultada por possuírem restaurações extensas e perdas dentárias importantes em decorrência de lesões de cárie.

Tabela 2. Características gerais, modo de herança da hipodontia e anomalias dentárias observadas nas famílias estudadas.

<b>Família</b>	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>	<b>IV</b>	<b>V</b>	<b>VI</b>	<b>VII</b>	<b>VIII</b>	<b>IX</b>
<b>Características gerais</b>									
Consangüinidade		X							
Modo de herança	AD	AD	?	AD	?	AD	AD	AD	AD
<b>Manifestações Bucais</b>									
Anquiloglossia	X								
Agenesia Dentária	X		X	X	X		X		X
Dente conóide		X	X	X	X	X		X	
Taurodontia					X		X		
Dente supranumerário	X						X	X	
Erupção ectópica	X	X			X	X	X		X
Defeitos de desenvolvimento do esmalte	X	X	X	X	X	X	X	X	X

**X** = Característica presente na família; **AD** = Autossômico dominante; **?** = Modo de herança não esclarecido.

A descrição clínica de cada família e a análise de mutação no gene LGR5 da Família I serão descritas a seguir.

## FAMÍLIA COM HIPODONTIA ASSOCIADA À ANQUILOGLOSSIA E A DENTE SUPRANUMERÁRIO

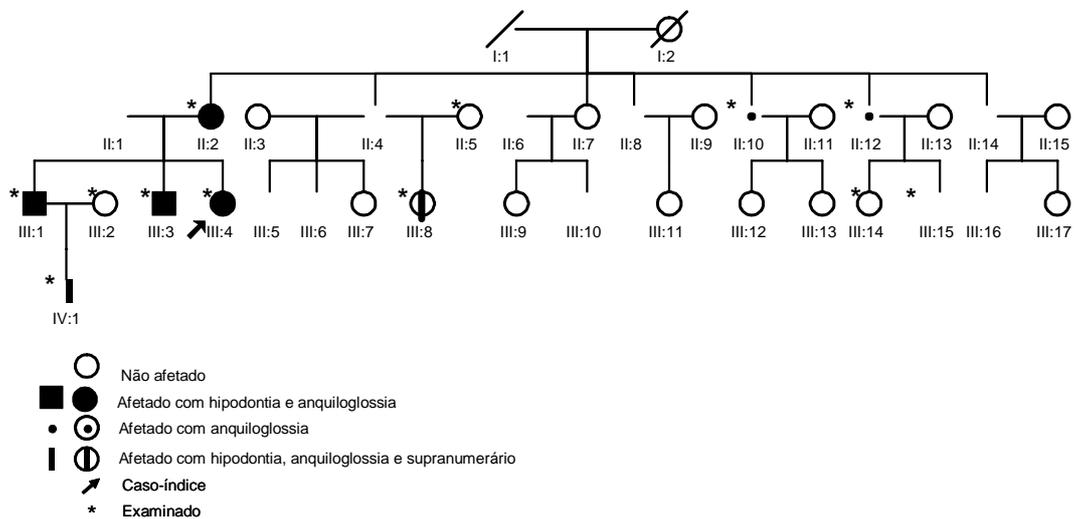
### **Família I**

Paciente do gênero feminino com 21 anos de idade compareceu à Clínica de Anomalias Dentárias da Divisão de Odontologia do HUB, em fevereiro de 2005, devido à ausência dos dentes anteriores inferiores e à presença de hipertrofia dos freios lingual e labial inferior. O caso índice (**III:4**) é a filha mais jovem de pais não consangüíneos e não relatou qualquer problema de saúde geral, exceto asma. A história odontológica progressiva revelou que sua dentição decídua foi normal. O exame extrabucal também não mostrou presença de alteração relevante, já o exame intrabucal revelou ausência de três dentes permanentes, os incisivos centrais inferiores e o incisivo lateral inferior do lado esquerdo. Além disso, ela apresentava um freio lingual hipertrófico inserido na região anterior do arco dentário e que se prolongava pelo terço anterior do dorso da língua, o que foi diagnosticado como anquiloglossia, e um freio labial inferior também hipertrófico. A análise radiográfica confirmou a agenesia desses dentes anteriores inferiores (Prancha I, Fig. 1-8), região correspondente àquela onde os freios lingual e labial hipertróficos estão inseridos. Além da anquiloglossia e do freio labial inferior hipertrófico, não foi observado outro tipo de alteração de tecidos moles nem outro tipo de anomalia dentária além da hipodontia. Foi observado apenas um leve apinhamento na região anterior superior, do incisivo lateral superior direito ao incisivo lateral superior esquerdo.

O caso índice relatou a presença de alterações semelhantes em outros familiares.

Doze familiares de três gerações foram examinados, 2 crianças, 2 adolescentes e 8 adultos, sendo que seis indivíduos eram afetados pela hipodontia (II:2; III:1; III:3; **III:4**; III:8 e IV:1). Tanto homens (III:1; III:3 e IV:1) quanto mulheres (II:2; **III:4** e III:8) estavam afetados o que sugeriu um modo de herança autossômico dominante com expressividade variável (Fig. 2).

Figura 2. Heredograma da Família I.



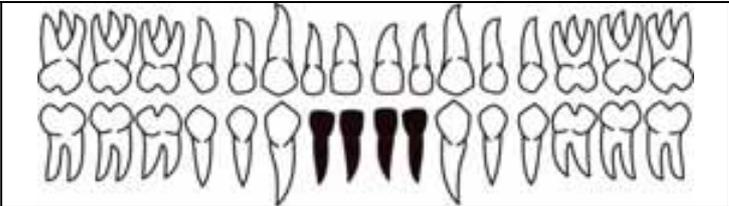
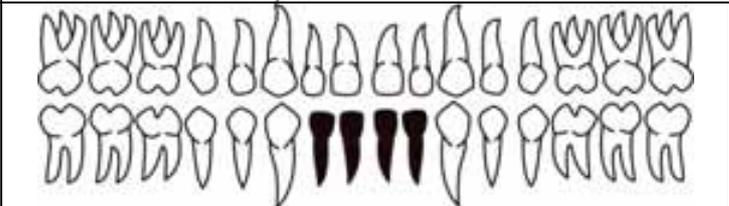
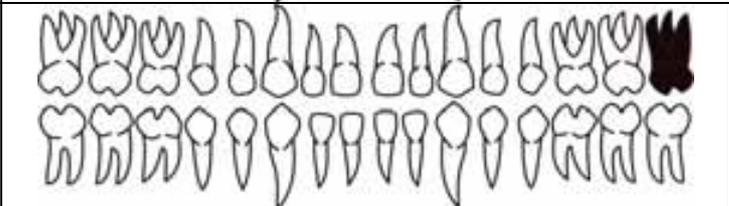
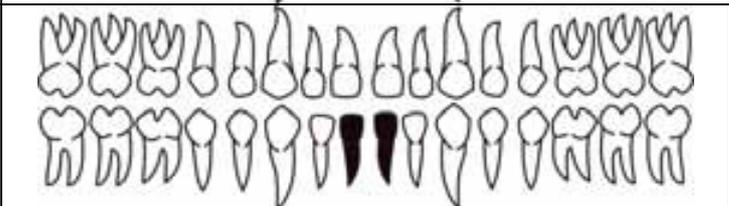
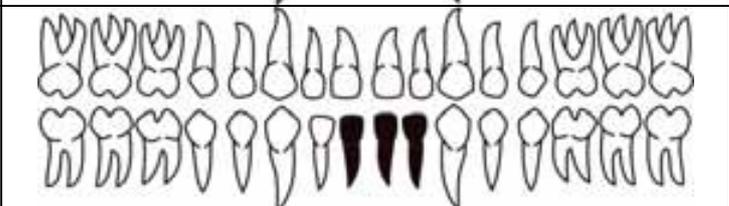
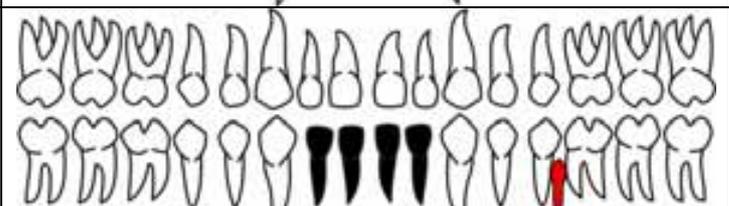
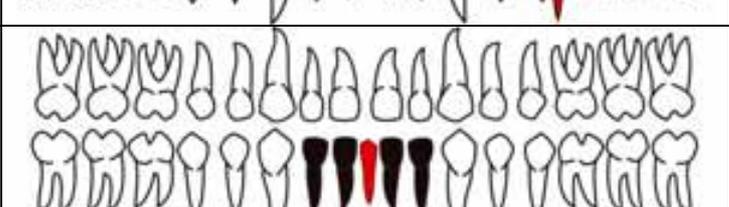
Os resultados obtidos estão resumidos na Tabela 3 e as alterações de número estão representadas no Quadro 2.

Tabela 3. Resumo das alterações observadas nos pacientes examinados da Família I.

Indivíduo	Gênero	Idade (anos)	Alteração sistêmica	Anquiloglossia	Freio labial hipertrofico	Pits na comissura labial	Agensia dentária	Supranumerário	Alteração de forma dentária	Defeito de esmalte	Erupção ectópica
II:2	F	49	hipertensão e dor abdominal sem diagnóstico definido	*	*	-	incisivos inferiores	-	-	-	-
II:5	F	34	Sopro cardíaco na infância	-	-	-	-	-	-	+	-
II:10	M	40	Gastrite	*	*	-	-	-	-	-	+
II:12	M	39	-	*	*	-	-	-	-	-	-
III:1	M	29	bronquite na infância	+	+	+	incisivos inferiores	-	-	-	-
III:2	F	25	-	-	-	-	terceiro molar superior esquerdo	-	+	-	-
III:3	M	23	bronquite na infância	*	*	-	incisivos centrais inferiores	-	-	+	-
<b>III:4</b>	<b>F</b>	<b>21</b>	<b>Asma</b>	+	+	-	<b>incisivos centrais inferiores e incisivo lateral inferior esquerdo</b>	-	-	-	-
III:8	F	17	sopro cardíaco e bronquite asmática	+	+	-	incisivos inferiores	+	-	+	-
III:14	F	15	Cisto hemorrágico no ovário e na trompa do lado direito	-	-	-	-	-	-	+	-
III:15	M	11	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IV:1	M	7	Bronquite	*	*	-	incisivos inferiores	+	-	+	-

\* Indivíduo submetido à frenectomia total ou parcial antes do exame.

Quadro 2. Distribuição das alterações dentárias de número na Família I.

II:2	
III:1	
III:2	
III:3	
III:4	
III:8	
IV:1	

- Agenesia dentária
- Dente supranumerário

Oito familiares (II:2; II:10; II:12; III:1; III:3; **III:4**; III:8 e IV:1) apresentaram graus variados de anquiloglossia e de hipertrofia do freio labial inferior. A mãe (II:2), 49 anos, apresentou agenesia de todos os incisivos inferiores e anquiloglossia, porém ela já havia sido submetida à frenectomia parcial quando compareceu ao exame. Quando tentava projetar a língua para fora da boca, aparecia uma região isquêmica na região mediana do dorso da língua (Prancha II, Fig. 1).

Dois tios (II:10 e II:12) também apresentavam anquiloglossia, mas já haviam sido submetidos à frenectomia quando compareceram à Clínica de Anomalias Dentárias do HUB. Nesses dois casos, todos os dentes se desenvolveram normalmente, inclusive os incisivos inferiores.

O irmão III:1, 29 anos, apresentava *pits* nas comissuras labiais, lábio ressecado (Prancha II – Fig. 2) e agenesia dos incisivos inferiores (Prancha III, Fig. 1) associada ao freio labial inferior hipertrófico e à anquiloglossia (Prancha II, Fig. 3-4).

O outro irmão (III:3), 23 anos, apresentava agenesia dos incisivos centrais inferiores (Prancha III, Fig. 2) também associada à anquiloglossia e ao freio labial inferior hipertrófico. Ele já havia sido submetido à cirurgia de frenectomia quando compareceu para o exame na Clínica de Anomalias Dentárias do HUB, mas a frenectomia foi apenas parcial, uma vez que a língua se apresentava bífida (Prancha II, Fig. 5).

Alterações semelhantes foram observadas, também, em uma prima (III:8). Clinicamente, ela apresentou agenesia dos incisivos inferiores (Prancha IV, Fig. 1) associada à anquiloglossia e ao freio labial hipertrófico.

O sobrinho IV:1, 7 anos, também apresentou agenesia de todos os incisivos inferiores (Prancha IV, Fig. 3) associada à anquiloglossia. Sua língua se apresentava bífida, provavelmente em decorrência de insucesso na frenectomia realizada no HUB quando ele tinha 1 ano e 3 meses

de idade (Prancha II, Fig. 6). Sua mãe relatou que a finalidade dessa frenectomia foi para permitir que os dentes decíduos nascessem.

Os indivíduos com anquiloglossia não relataram dificuldade na alimentação e/ou na fonação.

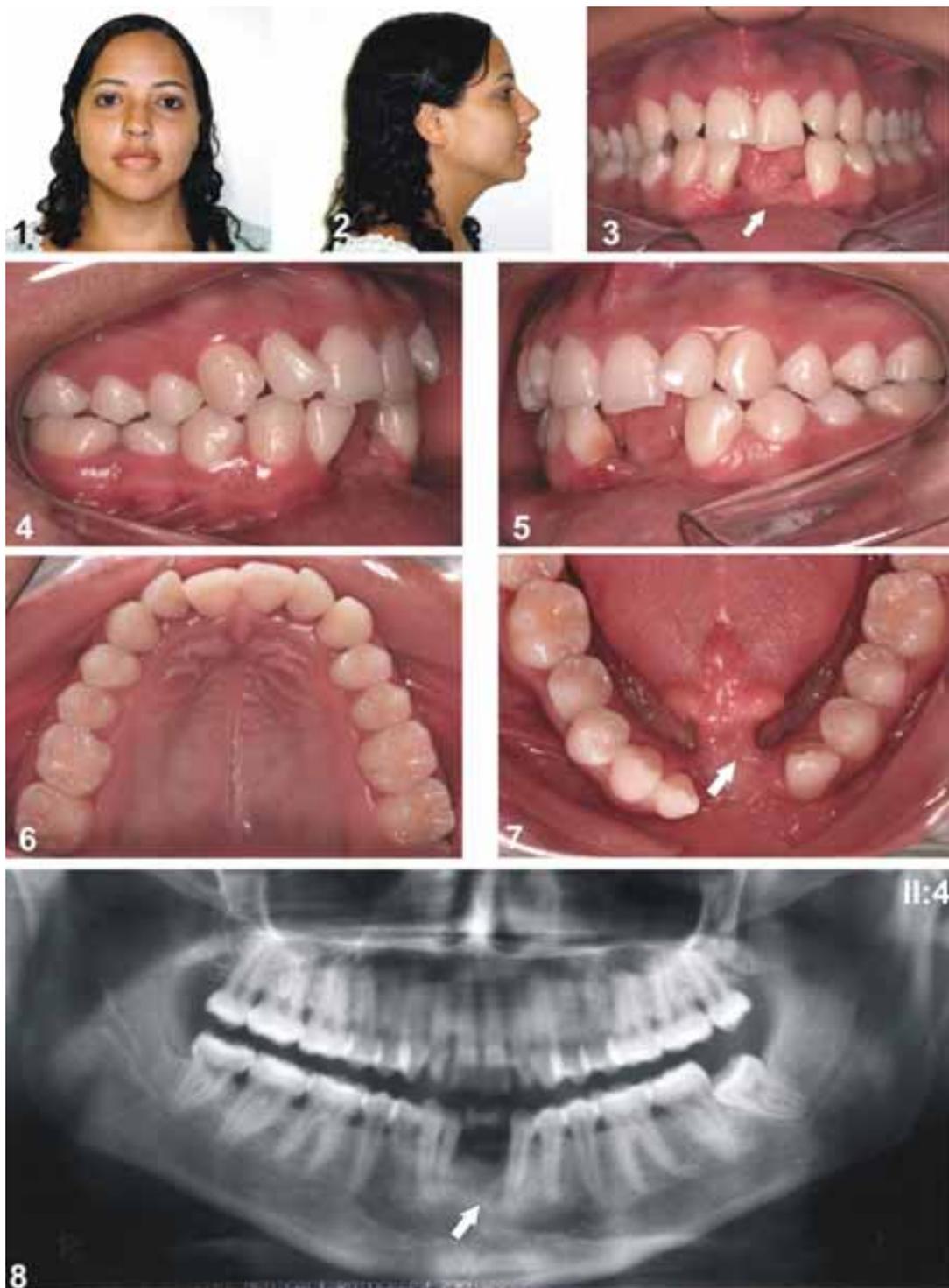
Dois indivíduos com hipodontia apresentaram associação com dente supranumerário (III:8 e IV:1). A análise radiográfica da prima III:8 constatou a presença de um dente supranumerário localizado próximo à face distal da raiz do segundo pré-molar inferior esquerdo (Prancha IV, Fig. 1-2). No sobrinho IV:1, observou-se, clínica (Prancha II, Fig. 6) e radiograficamente (Prancha IV, Fig. 3), a presença de um dente supranumerário entre os incisivos centrais inferiores decíduos (mesiodens), esse supranumerário apresentava uma leve mobilidade. Além disso, os germes dos caninos estavam deslocados mesialmente, ocupando a região do desenvolvimento dos germes dos incisivos inferiores permanentes, assim como os germes dos primeiros pré-molares inferiores permanentes se apresentavam deslocados para a região de desenvolvimento dos germes dos caninos de ambos os lados (Prancha IV, Fig. 3).

Dos doze familiares examinados, oito (II:2, II:5, II:10, II:13, III:2, III:3, III:8 e IV:1) foram excluídos da análise quanto à presença de primeiro molar inferior com taurodontia, dos outros quatro (III:1, III:4, III:14 e III:15) analisados, nenhum era afetado por essa alteração.

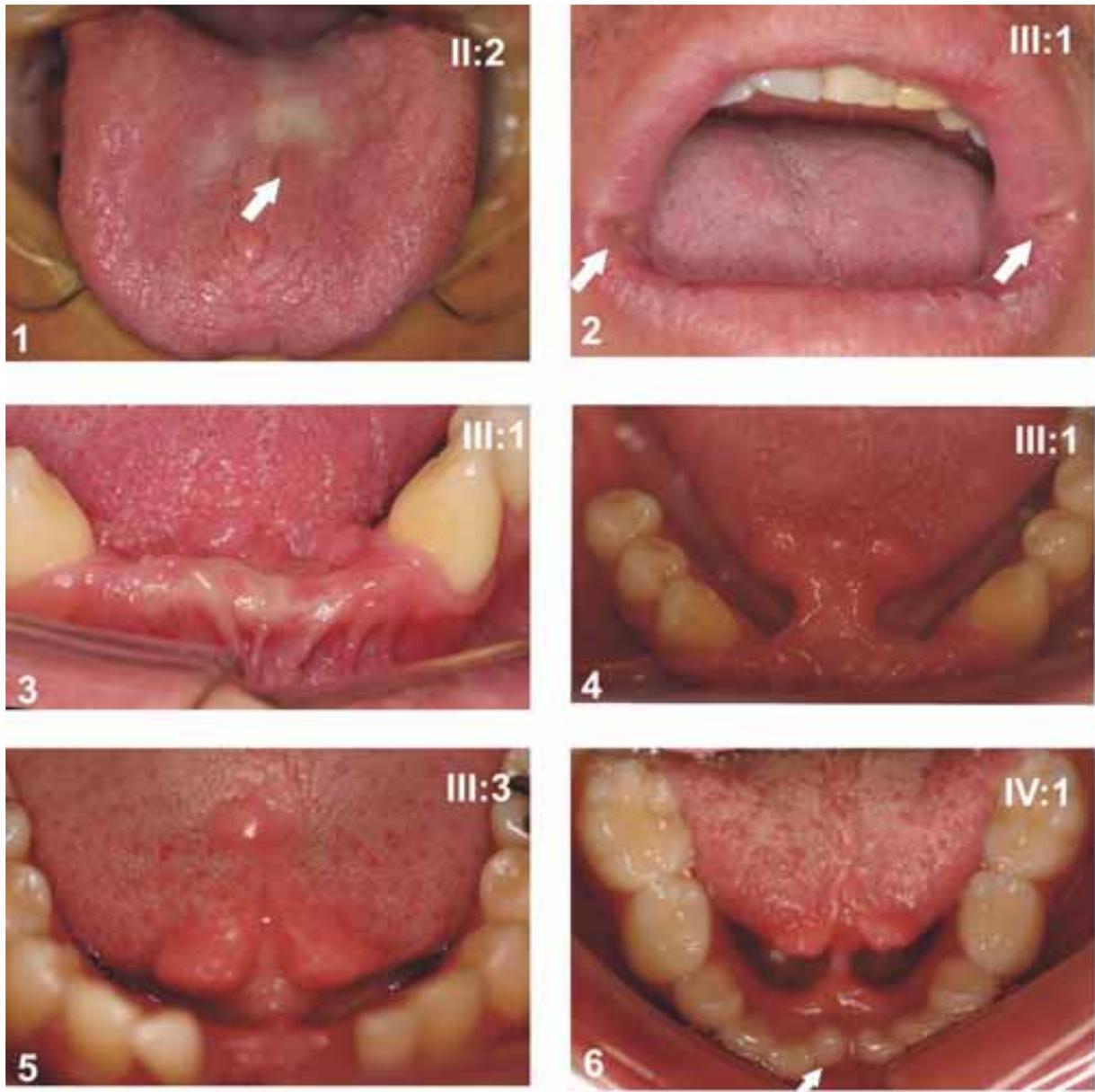
O caso-índice relatou ainda que há mais dois familiares (II:4 e III:6) que também apresentam características semelhantes (agenesia e anquiloglossia), mas esses dois não aceitaram participar deste estudo.

#### Análise de mutações

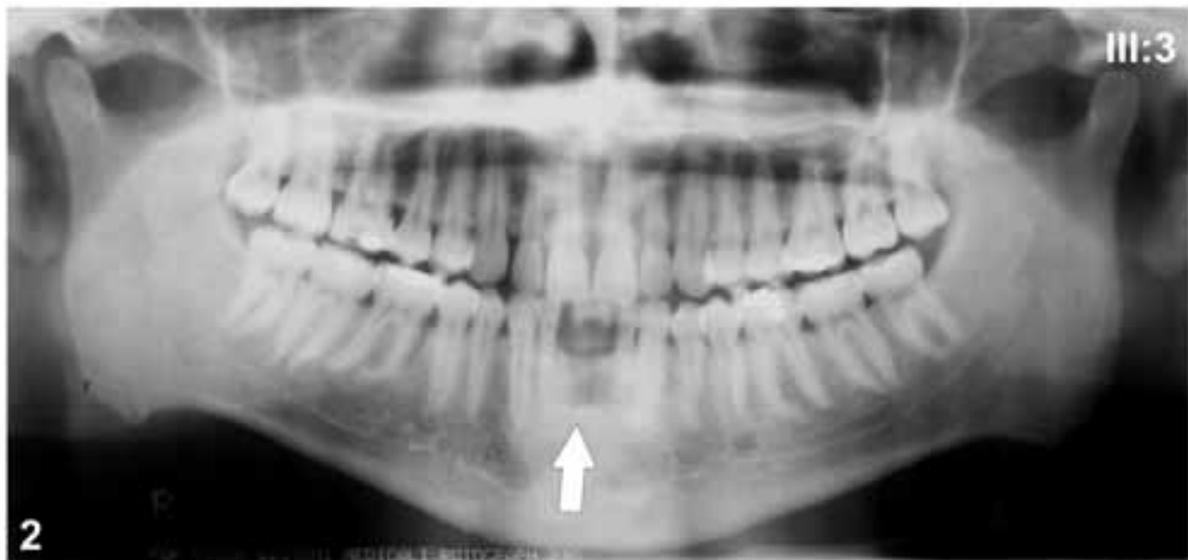
Foi investigada no caso índice **III:4** e nos indivíduos III:1, III:2 e III:3 a presença de mutações no gene LGR-5. O seqüenciamento não revelou nenhuma alteração na região codificante do gene nem no início das regiões intrônicas.



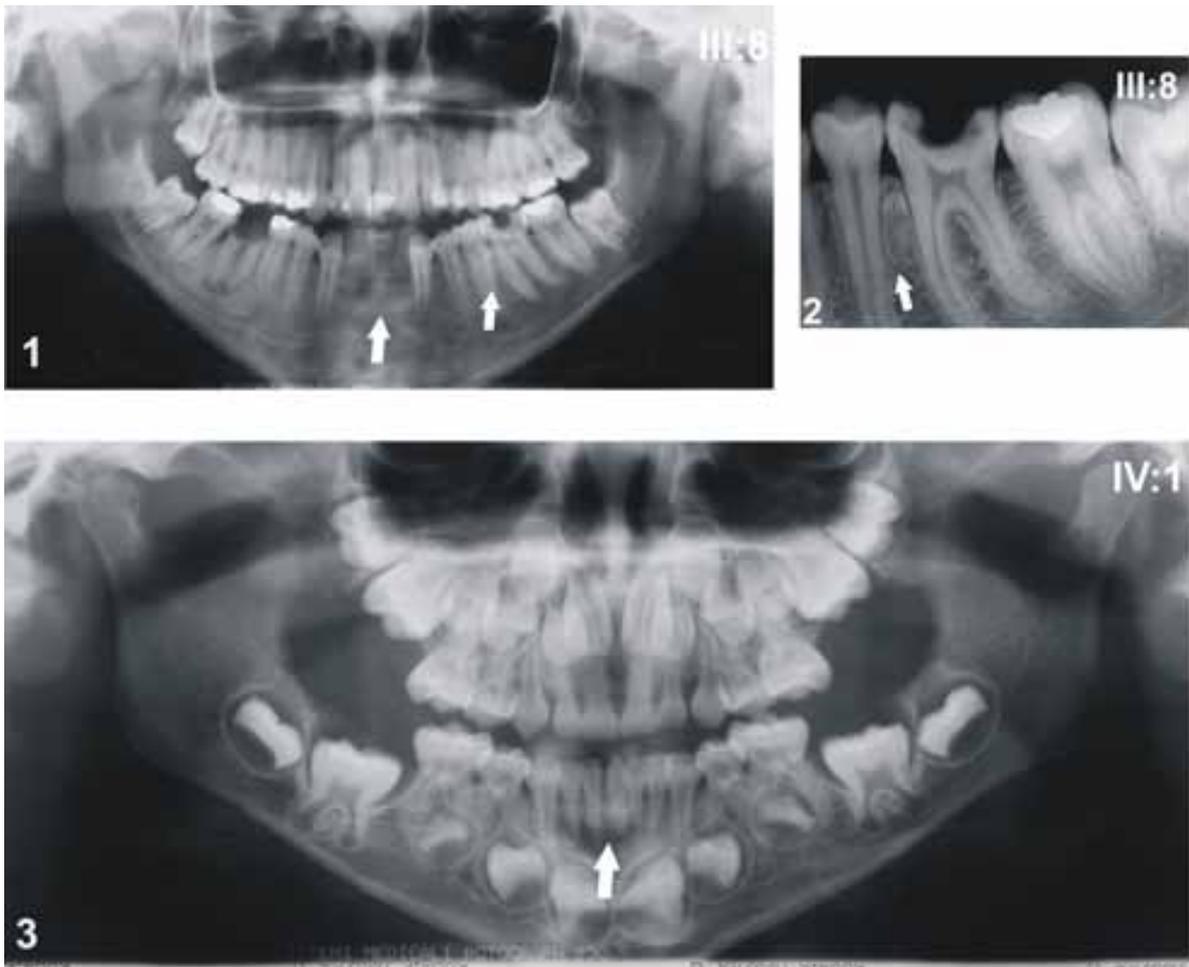
Prancha I. Características faciais, dentárias e radiográficas do caso índice (II:4) da Família I.1-  
 1- Fotografia extrabucal frontal. 2- Fotografia extrabucal do perfil facial. 3 - Fotografia intrabucal frontal. Note-se agenesia dentária (seta). 4 e 5 - Fotografias intrabucais laterais direita e esquerda. 6 - Fotografia intrabucal oclusal superior. 7 - Fotografia intrabucal oclusal inferior. Note-se anquiloglossia (seta). 8 - Radiografia panorâmica. Seta = agenesia dos incisivos centrais inferiores e do incisivo lateral inferior esquerdo.



Prancha II. Características clínicas dos familiares da Família I. 1- Indivíduo II:2 - Note-se isquemia na língua ao projetá-la para fora da boca (seta). 2- Indivíduo III:1 - Note-se *pits* nas comissuras labiais (setas). 3 - Indivíduo III:1- Freio labial inferior hipertrófico. 4 - Indivíduo III:1- Anquiloglossia e agenesia dos incisivos centrais e laterais inferiores. 5 Indivíduo III:3 - Anquiloglossia com língua bífida em decorrência de insucesso em frenectomia prévia e agenesia dos incisivos centrais inferiores. 6. Indivíduo IV:1 - Anquiloglossia com língua bífida em decorrência de insucesso em frenectomia prévia e presença de mesiodens inferior (seta).



Prancha III. Características radiográficas da Família I. 1- Indivíduo III:1 - Radiografia panorâmica. Note-se agenesia dos incisivos centrais e laterais inferiores (seta). 2- Indivíduo III:3 - Radiografia panorâmica. Note-se agenesia dos incisivos centrais inferiores (seta).



Prancha IV. Características radiográficas da Família I. 1- Indivíduo III:8 - Radiografia panorâmica. Note-se agenesia dos incisivos centrais e laterais inferiores e presença de dente supranumerário próximo à face distal da raiz do segundo pré-molar inferior esquerdo (setas). 2 - Indivíduo III:8 - Radiografia periapical. Note-se dente supranumerário (seta). 5 - Indivíduo IV:1 - Radiografia panorâmica. Note-se agenesia dos incisivos centrais e laterais inferiores e presença de mesiodens entre os incisivos centrais inferiores decíduos (seta).

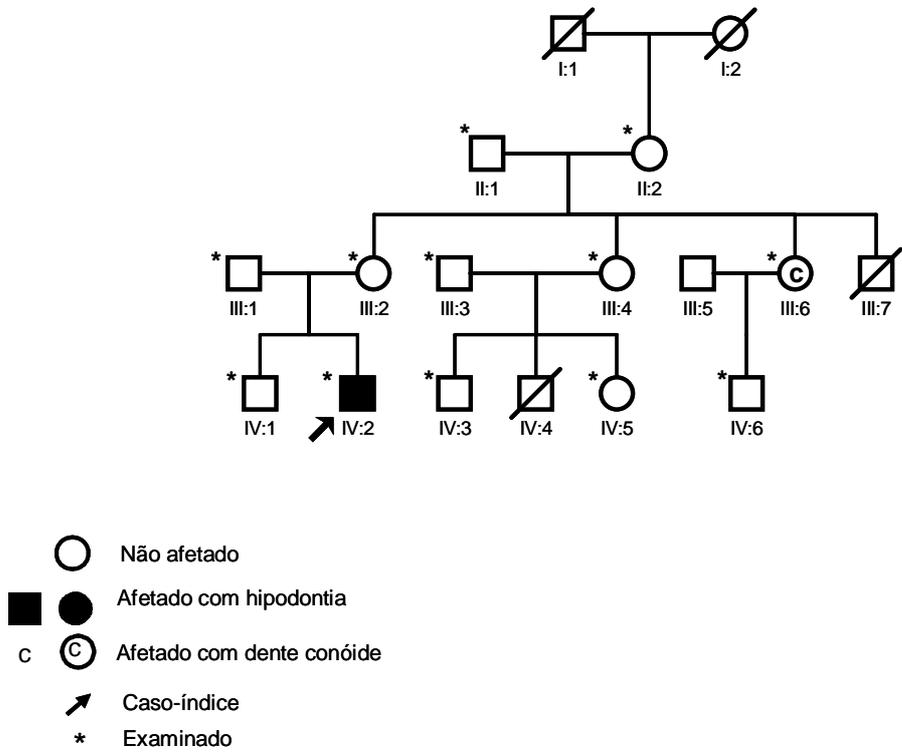
## FAMÍLIAS COM HIPODONTIA ASSOCIADA A OUTRAS ANOMALIAS DENTÁRIAS

### **Família II**

Paciente do gênero masculino com 9 anos compareceu à Clínica de Anomalias Dentárias da Divisão de Odontologia do HUB em novembro de 2004. O caso índice (**IV:2**) é o filho mais jovem de pais não-consangüíneos. Sua história médica revelou que ele teve um episódio de convulsão e de séria infecção intestinal na infância. Ele apresenta cálculo renal desde os 3 anos; rinite alérgica e sinusite. Observou-se que ele apresenta alguns poucos fios de cabelo branco. A história odontológica pregressa revelou que sua dentição decídua foi normal. O exame extrabucal não mostrou alteração relevante. Ao exame intrabucal, observou-se ausência dos incisivos laterais superiores, dos terceiros molares superiores e do terceiro molar inferior esquerdo. A análise radiográfica confirmou a ausência dos germes desses dentes. Também se verificou opacidade restrita nos incisivos centrais superiores e nos primeiros molares superiores; opacidade difusa nos primeiros molares inferiores; apinhamento dos dentes anteriores inferiores e diastemas anteriores superiores, região acometida pela hipodontia, inclusive diastema maxilar mediano (Prancha V, Fig.1-8).

Doze familiares de três gerações foram examinados, 4 crianças, 1 adolescente e 7 adultos. Nenhum dos demais familiares apresentava hipodontia, nem mesmo agenesia de terceiros molares, exceto o avô materno (**II:1**) que apresentava agenesia do terceiros molares superiores. Uma tia (**III:6**) apresentava incisivo lateral superior esquerdo conóide. Com base no heredograma sugere-se que seja um caso de herança autossômica dominante com penetrância incompleta e expressividade variável (Fig 3).

Figura 3. Heredograma da Família II.

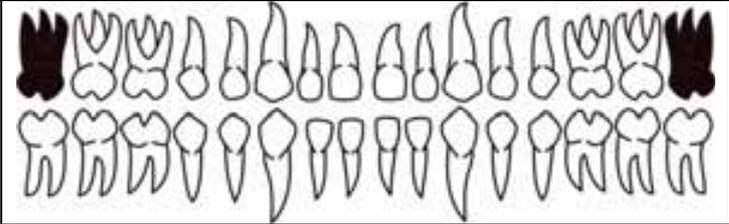
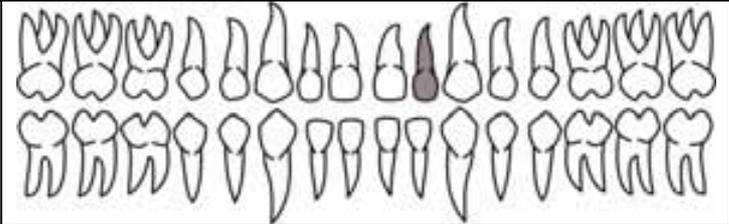
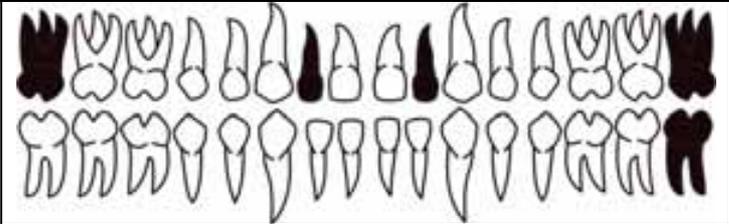


Os resultados obtidos estão resumidos na Tabela 4 e as alterações de número e forma estão representadas no Quadro 3.

Tabela 4. Resumo das alterações observadas nos pacientes examinados da Família II.

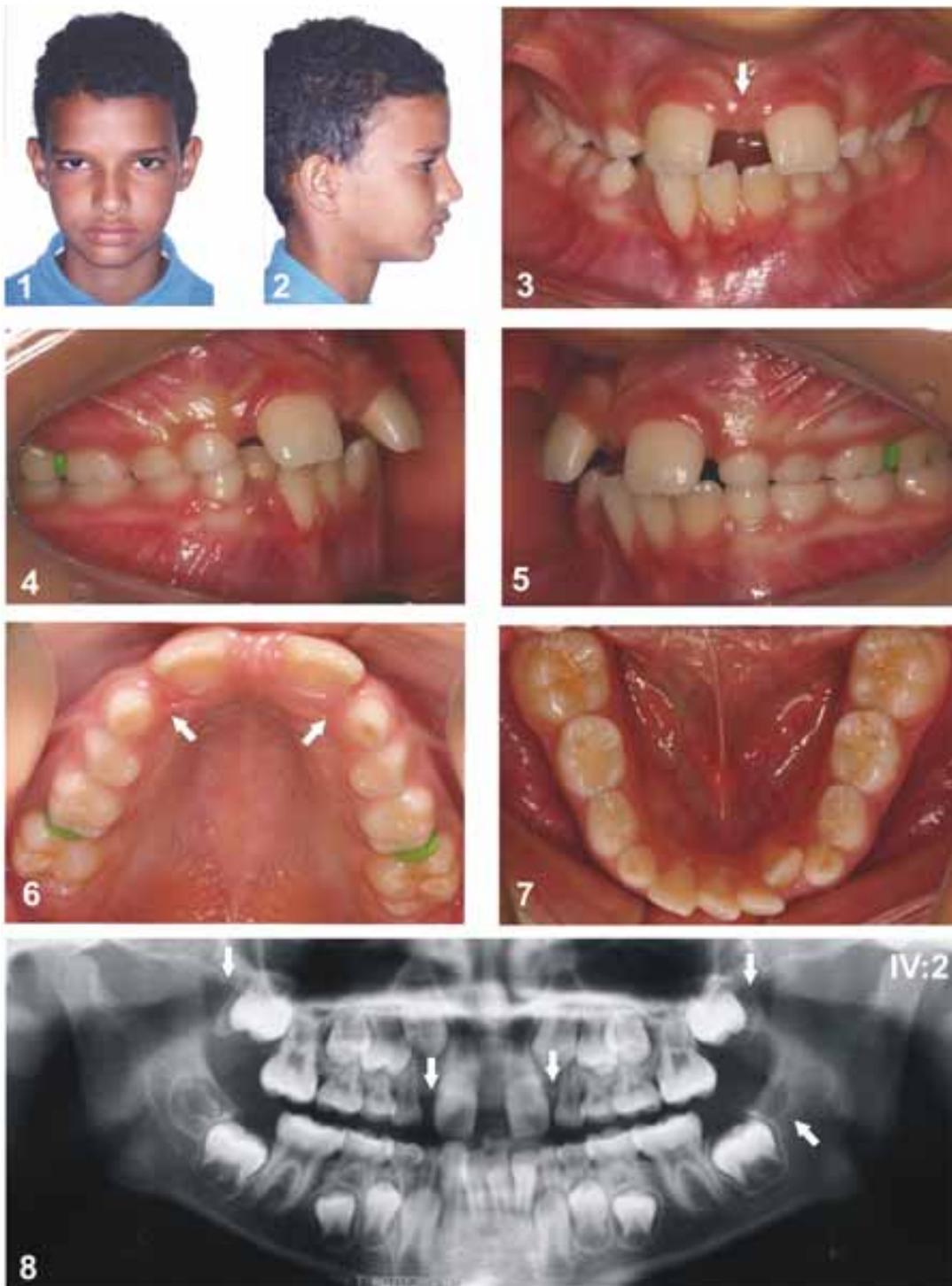
Indivíduo	Gênero	Idade (anos)	Alteração sistêmica	Agenesia	Dente conóide	Defeito de esmalte	Erupção ectópica
II:1	M	58	artirte reumatóide, cálculo renal, depressão, hipoglicemia e hipertensão	terceiros molares superiores	-	-	-
II:2	F	57	cálculo renal	-	-	-	-
III:1	M	33	-	-	-	-	-
III:2	F	33	Episódio de amnésia, cálculo renal e enxaqueca	-	-	-	-
III:3	M	39	-	-	-	-	-
III:4	F	32	cálculo renal, infecção urinária recorrente, bronquite alérgica e ovário policístico	-	-	-	-
III:6	F	26	Gastrite	-	+	-	-
IV:1	M	11	Erisipela, rinite alérgica e sinusite	-	-	+	+
IV:2	M	9	<b>Cálculo renal, rinite alérgica e sinusite</b>	<b>Incisivos laterais superiores, terceiros molares superiores e terceiro molar inferior esquerdo</b>	-	+	-
IV:3	M	14	bronquite alérgica	-	-	+	-
IV:5	F	6	infecção urinária recorrente	-	-	+	-
IV:6	M	7	Sinusite	-	-	+	-

Quadro 3. Distribuição das alterações dentárias de número e forma na Família II.

II:1	
III:6	
IV:2	

● Agenesia dentária  
 ● Dente conóide

Dos doze familiares, oito (II:1, II:2, III:2, III:3, III:4, III:6, IV:5 e IV:6) foram excluídos da análise quanto à presença de primeiro molar inferior permanente com taurodontia. Dos quatro (III:1, IV:1, **IV:2** e IV:3) examinados, nenhum apresentou essa alteração.



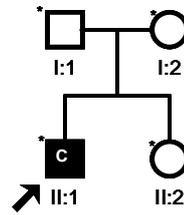
Prancha V. Características faciais, dentárias e radiográficas do caso índice (IV:2) da Família II.1  
 1 - Fotografia extrabucal frontal. 2 - Fotografia extrabucal do perfil facial. 3 - Fotografia intrabucal frontal. Note-se diastema maxilar mediano (seta). 4 e 5 - Fotografias intrabucais laterais direita e esquerda. 6 - Fotografia intrabucal oclusal superior. Note-se agenesia dos incisivos laterais (setas). 7 - Fotografia intrabucal oclusal inferior. 8 - Radiografia panorâmica. Setas = agenesia dentária.

### **Família III**

Paciente do gênero masculino com 7 anos compareceu à Clínica de Anomalias Dentárias da Divisão de Odontologia do HUB, em junho de 2004, queixando-se da aparência dos dentes anteriores superiores. O caso índice (II:1) é o primeiro filho de pais não consangüíneos. A história odontológica progressiva revelou que sua dentição decídua foi normal. Pelo exame intrabucal, observou-se presença de freio labial superior hipertrófico e observou-se que os incisivos centrais superiores eram conóides com presença de diastema maxilar mediano entre eles. Constatou-se, também, presença de opacidade difusa no canino inferior direito decíduo e de opacidade restrita no canino inferior esquerdo decíduo. Radiograficamente, observou-se a ausência do germe do canino superior direito, dos incisivos centrais inferiores e do segundo pré-molar inferior direito, além dos germes dos terceiros molares. Constatou-se, também, que os incisivos laterais superiores também eram conóides (Prancha VI, Fig. 1-6). A avaliação genética e a dermatológica descartaram o diagnóstico de algum tipo de displasia ectodérmica.

Quatro familiares de duas gerações foram examinados, 2 crianças e 2 adultos. Apenas o caso índice era afetado pela hipodontia. Seu pai (I:1), 30 anos, apresentava agenesia apenas dos terceiros molares e a análise radiográfica da sua irmã (II:2) constatou que ainda não era possível visualizar o desenvolvimento dos terceiros molares. Não foi possível determinar o modo de herança da hipodontia nesta família, mas pode-se sugerir a possibilidade de ser um caso esporádico, caso realmente não haja outro familiar afetado em outras gerações, ou pode ainda ser um caso de herança autossômica dominante com penetrância incompleta, caso algum dos avós seja afetado (Fig. 4).

Figura 4. Heredograma da Família III.



- Não afetado
- Afetado com hipodontia e dente conóide
- Caso-índice
- \* Examinado

As alterações de número e forma estão representadas no Quadro 4.

Quadro 4. Distribuição das alterações dentárias de número e forma na Família III.

I:1	
II:1	

- Agenesia dentária
- Dente conóide



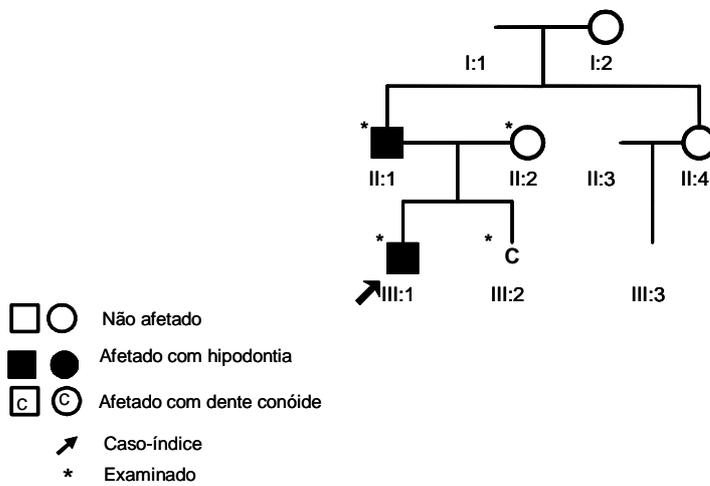
Prancha VI. Características faciais, dentárias e radiográficas do caso índice (II:1) da Família III. 1- Fotografia extrabucal frontal. 2- Fotografia extrabucal do perfil facial. 3 - Fotografia intrabucal frontal. Note-se incisivos centrais superiores conóides (setas). 4 - Fotografia intrabucal lateral direita. 5 - Fotografia intrabucal lateral esquerda. Note-se opacidade restrita (seta). 6 - Radiografia panorâmica. Seta = agenesia dentária.

#### **Família IV**

Paciente do gênero masculino com 6 anos compareceu à Clínica de Anomalias Dentárias da Divisão de Odontologia do HUB, em abril de 2002. O caso índice (**III:1**) é o primeiro filho de pais não-consangüíneos. A história odontológica pregressa revelou que sua dentição decídua foi normal. O exame extrabucal não revelou qualquer tipo de alteração. Ao exame intrabucal, observou-se que o paciente apresentava dentição mista com presença de todos os dentes decíduos e dos primeiros molares permanentes. Observou-se presença de opacidade difusa nos segundos molares superiores decíduos, nos caninos inferiores decíduos, no primeiro molar superior esquerdo permanente e no primeiro molar inferior esquerdo permanente. Radiograficamente, observou-se a ausência do germe do segundo pré-molar superior direito, dos segundos pré-molares inferiores, dos segundos molares inferiores e dos terceiros molares (Prancha VII, Fig. 1-6). Essas ausências foram confirmadas em panorâmica realizada em junho de 2007, quando o paciente já estava com 11 anos. O exame intrabucal realizado em junho de 2006 revelou opacidade restrita nos incisivos laterais superiores. O segundo molar superior decíduo e os segundos molares inferiores decíduos, antecessores dos pré-molares ausentes congenitamente, ainda estavam presentes na boca.

Quatro familiares de duas gerações foram examinados, 2 crianças (**III:1** e **III:2**) e 2 adultos (**II:1** e **II:2**). Seu pai também apresentava hipodontia (Prancha VIII – Fig. 1), e a análise radiográfica de seu irmão (**III:2**) revelou suspeita de incisivos laterais superiores conóides (Prancha VIII – Fig. 2-3), o que sugeriu um modo de herança autossômica dominante com expressividade variável (Fig. 6).

Figura 5. Heredograma da Família IV.



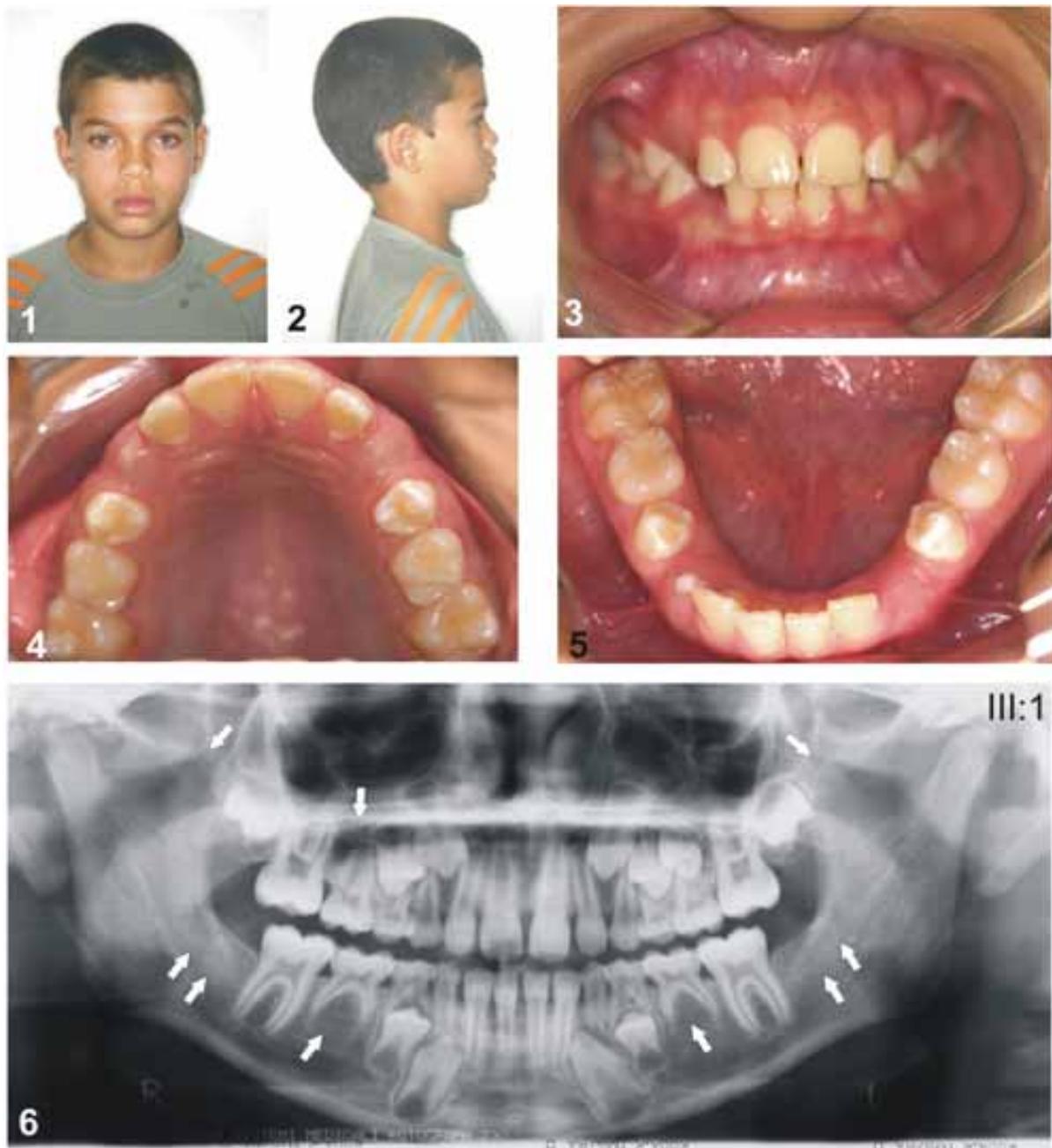
As alterações de número e forma estão representadas no Quadro 5.

Quadro 5. Distribuição das alterações dentárias de número e forma na Família IV.

II:1	
III:1	
III:2	

● Agenesia dentária  
 ● Dente conóide

Dos quatro examinados, três (II:1, II:2 e III:1) foram submetidos à análise quanto à presença de primeiro molar inferior permanente com taurodontia e nenhum apresentou essa alteração.



Prancha VII. Características faciais, dentárias e radiográficas do caso índice (III:1) da Família IV. 1 - Fotografia extrabucal frontal. 2 - Fotografia extrabucal do perfil facial. 3 - Fotografia intrabucal frontal. 4 - Fotografia intrabucal oclusal superior. 5 - Fotografia intrabucal oclusal inferior. 6 - Radiografia panorâmica. Setas = agenesia dentária.



Prancha VIII. Características radiográficas da Família IV. 1- Radiografia panorâmica do indivíduo II:1. Setas = agenesia dentária. 2 - Radiografia panorâmica do indivíduo III:2. Note-se suspeita de alteração de forma e tamanho dos incisivos laterais superiores (setas). 3 - Radiografia periapical do indivíduo III:2. Note-se suspeita de incisivos laterais superiores conóides (setas).

## Família V

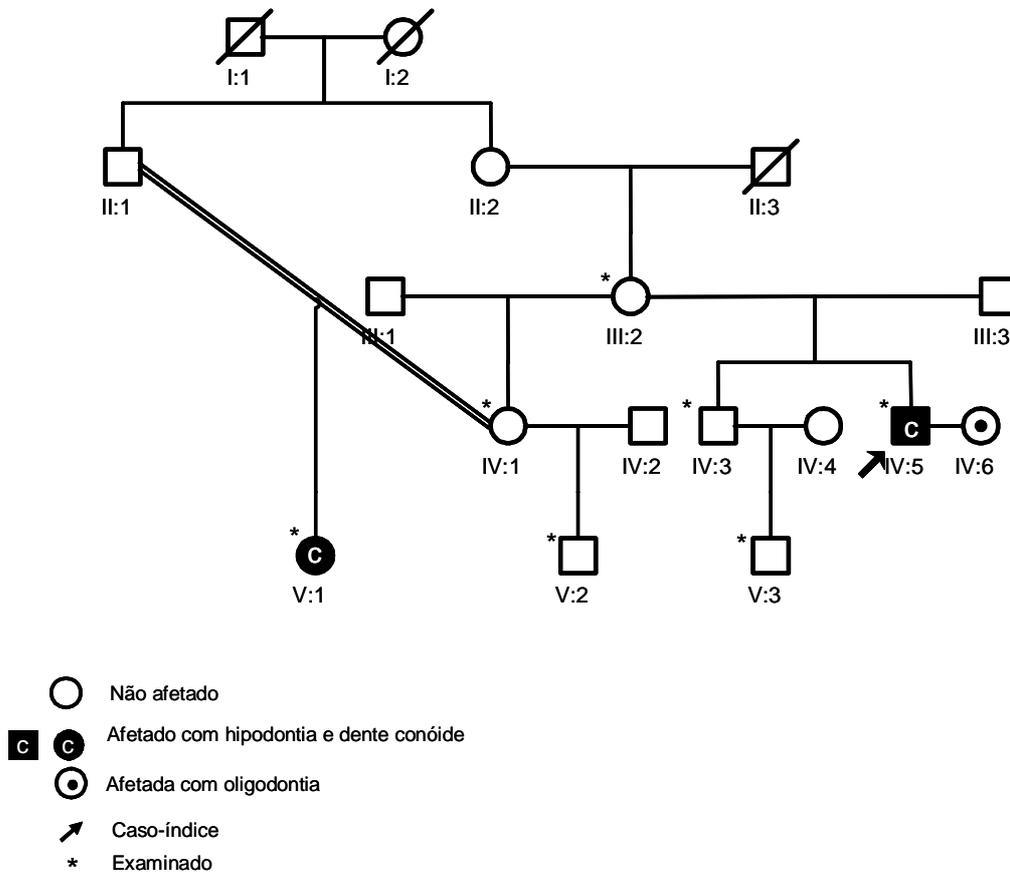
Paciente do gênero masculino com 24 anos compareceu à Clínica de Anomalias Dentárias da Divisão de Odontologia do HUB, em outubro de 2006. O caso índice (**IV:5**) é o filho mais jovem de pais não-consangüíneos. Sua história médica revelou, em seus antecedentes neonatais, que ele teve convulsão e que, por isso, tomou Gardenal até os três anos de idade. A história odontológica pregressa revelou que sua dentição decídua foi normal. O exame extrabucal não encontrou alteração. Ao exame intrabucal, observou-se a ausência, sem história de exodontia, do incisivo lateral superior direito e o incisivo lateral superior esquerdo era conóide. Radiograficamente, confirmou-se a ausência congênita do incisivo lateral superior direito (Prancha IX, Fig. 1-6). O paciente relatou que os demais dentes ausentes foram perdidos em decorrência de exodontia. A análise quanto à presença de primeiro molar inferior permanente com taurodontia mostrou presença de hipotaurodontia no primeiro molar inferior direito. Além disso, observou-se presença de opacidade difusa no primeiro molar superior esquerdo, no primeiro molar inferior esquerdo, nos segundos molares superiores e no terceiro molar inferior esquerdo; opacidade restrita no primeiro pré-molar e segundo pré-molares superiores direitos, no segundo molar superior esquerdo e no incisivo central inferior esquerdo; e opacidade difusa associada à restrita no primeiro molar inferior direito, no segundo molar inferior esquerdo e no terceiro molar inferior direito.

Sete familiares de três gerações foram examinados, 3 crianças (V:1, V:2 e V:3) e 4 adultos (III:2, IV:1, IV:3 e **IV:5**). Uma meia-sobrinha (V:1), de pais consangüíneos, também apresentava hipodontia, e seu irmão (IV:3) apresentava agenesia de um dos terceiros molares. Sua mãe (III:2) não apresentou agenesia. Não foi possível sugerir o modo de herança da hipodontia nessa família (Fig. 6).

A meia-sobrinha V:1, 11 anos, também afetada pela hipodontia é filha de união consanguínea entre sua mãe (IV:1) e um tio-avô materno (II:1). A mãe dessa meia-sobrinha relatou que esta apresentava dentes duplos envolvendo os incisivos laterais e caninos inferiores decíduos em ambos os lados na dentição decídua. Seu exame extrabucal não encontrou alteração. Já o seu exame intrabucal mostrou dentição permanente incompleta com ausência dos segundos molares superiores, do incisivo lateral superior direito, dos incisivos laterais inferiores e de todos os terceiros molares. Além disso, o incisivo lateral superior esquerdo era conóide. Radiograficamente, observou-se que os germes do incisivo lateral superior direito e dos incisivos laterais inferiores estavam ausentes (Prancha X, – Fig. 1-3), os germes dos demais dentes ausentes na boca estavam em desenvolvimento.

Nesta família, o caso índice afetado por hipodontia se casou com uma paciente afetada por oligodontia. Eles ainda não possuem filhos, mas quando possuírem, os filhos também serão acompanhados, a fim de se verificar a possível presença de agenesia dentária e/ou de outros tipos de alterações do desenvolvimento dentário.

Figura 6. Heredograma da Família V.



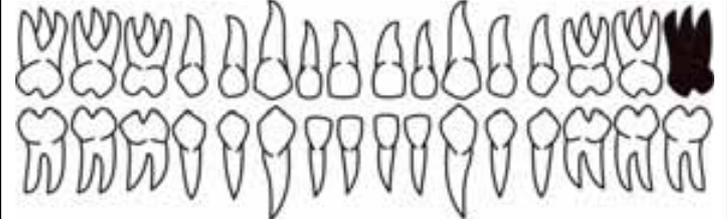
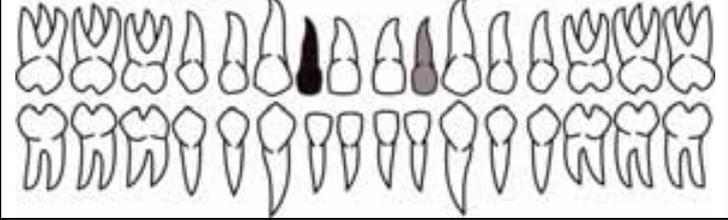
Os resultados obtidos estão resumidos na Tabela 5 e as alterações de número e forma estão representadas no Quadro 6.

Tabela 5. Resumo das alterações observadas nos pacientes examinados da Família V.

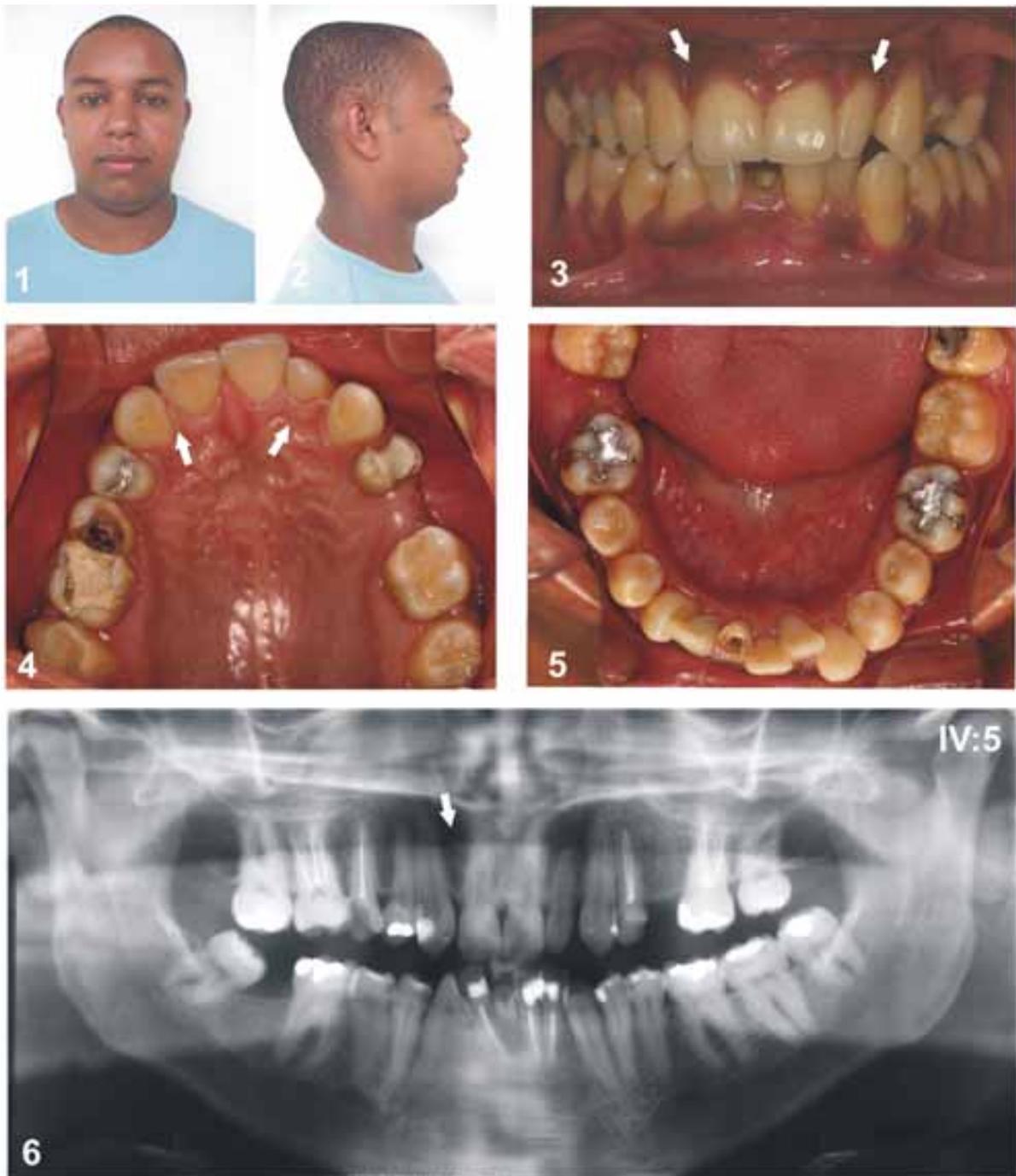
Indivíduo	Gênero	Idade (anos)	Alteração sistêmica	Agenesia	Dente conóide	Taurodontia	Defeito de esmalte	Erução dentária precoce	Erupção ectópica
III:2	F	53	hipertensão, infecção renal e mioma no útero	-	-	NA	-	-	-
IV:1	F	38	enxaqueca, varizes e dor nas articulações	-	-	NA	-	-	-
IV:3	M	25	-	terceiro molar superior esquerdo	-	NA	+	-	-
<b>IV:5</b>	<b>M</b>	<b>24</b>	<b>convulsão na infância</b>	<b>incisivo lateral superior direito</b>	+	+	+	-	+
V:1	F	11	traumatismo craniano aos 9 anos e sopro cardíaco	incisivo lateral superior direito e incisivos laterais inferiores	+	-	+	-	-
V:2	M	4	obesidade infantil e apnéia do sono	-	-	NA	-	+	-
V:3	M	3	Parada cardiorrespiratória logo após o parto, defeito em uma veia cardíaca, infecção urinária e refluxo gástrico	-	-	NA	-	-	-

NA – Pacientes excluídos desta análise.

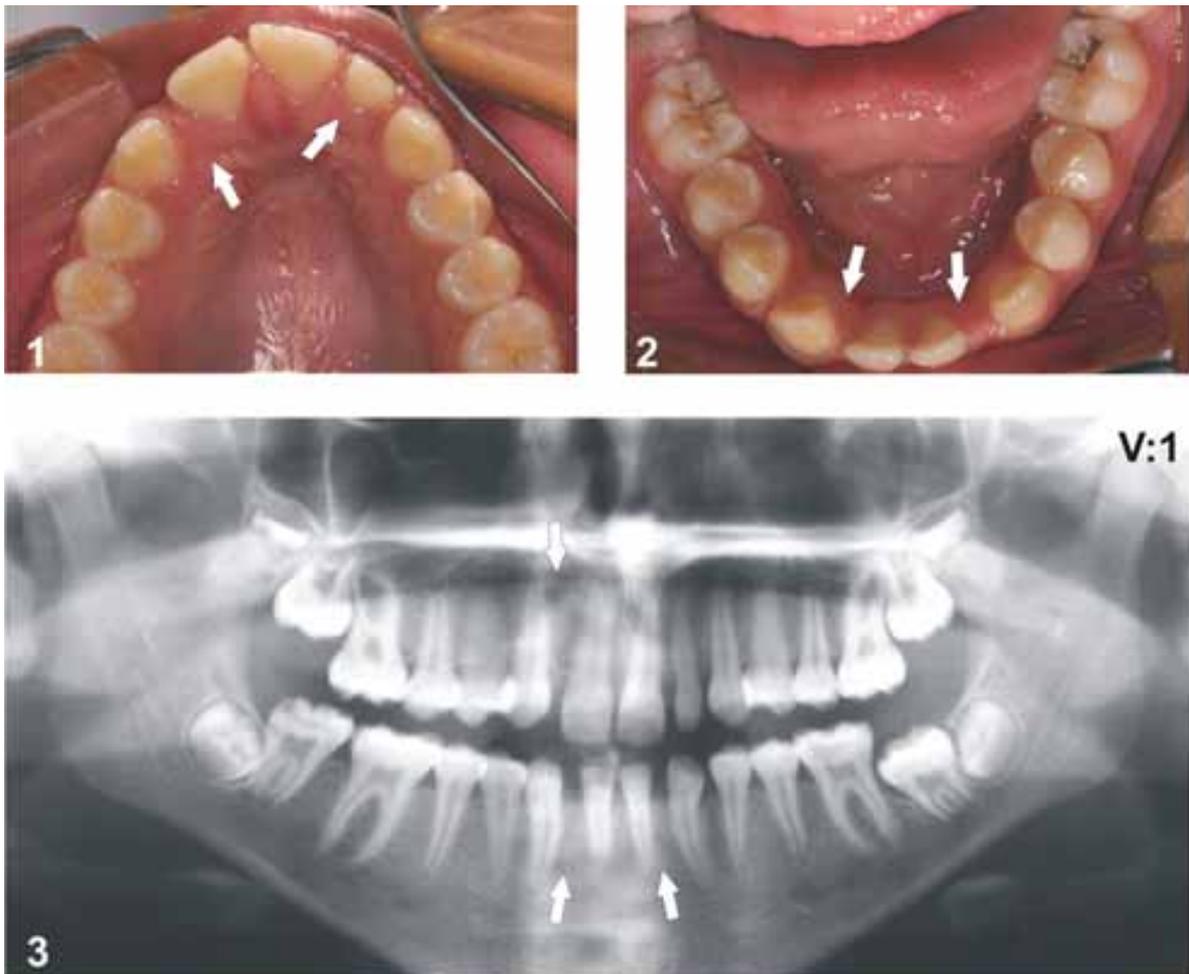
Quadro 6. Distribuição das alterações dentárias de número e forma na Família V.

III:4	 <p>Dental arch diagram for III:4. The upper arch shows agenesia dentária (black) in the right quadrant, specifically affecting the second premolar, first molar, and second molar. The lower arch shows a normal complement of teeth.</p>
III:6	 <p>Dental arch diagram for III:6. The upper arch shows agenesia dentária (black) in the right quadrant, affecting the second premolar and first molar. A conoid tooth (grey) is present in the right quadrant, specifically in the position of the second premolar. The lower arch shows a normal complement of teeth.</p>
IV:1	 <p>Dental arch diagram for IV:1. The upper arch shows agenesia dentária (black) in the right quadrant, affecting the second premolar and first molar. Two conoid teeth (grey) are present in the right quadrant, one in the position of the second premolar and one in the position of the first molar. The lower arch shows a normal complement of teeth.</p>

- Agenesia dentária
- Dente conóide



Prancha IX. Características faciais, dentárias e radiográficas do caso índice (IV:5) da Família V.1 - Fotografia extrabucal frontal. 2 - Fotografia extrabucal do perfil facial. 3 - Fotografia intrabucal frontal. Note-se agenesia do incisivo lateral superior direito e incisivo lateral superior esquerdo conóide (setas). 4 - Fotografia intrabucal oclusal superior. Note-se agenesia do incisivo lateral superior direito e incisivo lateral superior esquerdo conóide (setas). Fig.5 - Fotografia intrabucal oclusal inferior. 6 - Radiografia panorâmica. Seta = agenesia dentária.



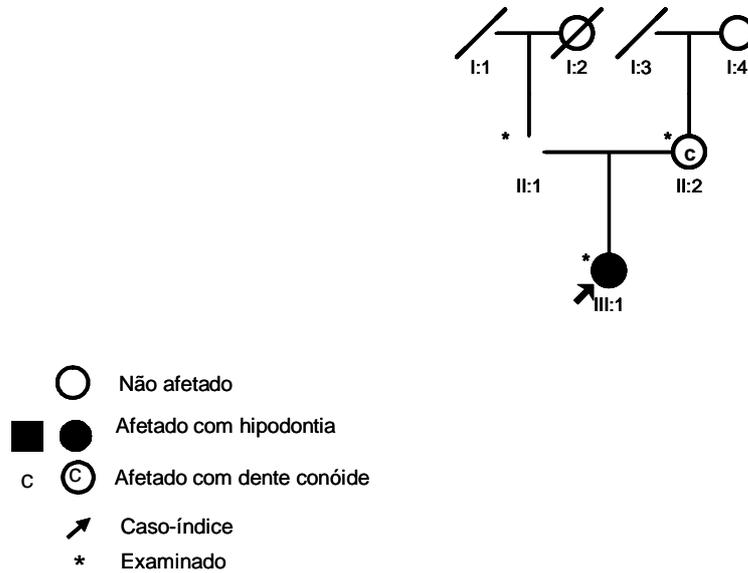
Prancha X. Características dentárias e radiográficas do indivíduo V:1 da família V. 1- Fotografia intrabucal oclusal superior. Note-se agenesia do incisivo lateral superior direito e incisivo lateral superior esquerdo conóide (setas). 2 - Fotografia intrabucal oclusal inferior. Note-se agenesia dos incisivos laterais (setas). 3 - Radiografia panorâmica. Setas = agenesia dentária.

## Família VI

Paciente do gênero feminino com 11 anos de idade compareceu à Clínica de Anomalias Dentárias da Divisão da Odontologia do HUB em janeiro de 2007. O caso índice (**III:1**) é a única filha de pais não-consangüíneos. Sua história médica revelou que ela faz acompanhamento com médico psiquiatra e com psicólogo porque aos 6 anos de idade começou a apresentar problemas de sono. A mãe relatou que ela acordava à noite gritando e que teve episódios de sonambulismo, por isso, hoje ela faz uso de medicação controlada (Sertralina 50 mg). Além disso, apresenta sinusite e enxaqueca. A história odontológica pregressa revelou que sua dentição decídua foi normal. O exame extrabucal revelou falta de selamento labial. Ao exame intrabucal, observou-se que ela apresentava dentição mista com a ausência do incisivo lateral superior esquerdo, protrusão dos incisivos superiores e mordida aberta. Os segundos molares superiores decíduos e o segundo molar inferior esquerdo decíduo ainda estavam presentes na boca. Além disso, observou-se presença de opacidade difusa no incisivo central superior esquerdo e no incisivo lateral superior direito, e opacidade difusa associada à restrita no incisivo central superior direito. A análise radiográfica constatou a agenesia do incisivo lateral superior esquerdo, dos segundos pré-molares superiores e inferiores, dos terceiros molares superiores e do terceiro molar inferior direito (Prancha XI, Fig. 1-8).

Somente foi possível examinar o caso índice (**III:1**) e seus pais (**II:1** e **II:2**). Nenhum dos pais apresentava hipodontia, apenas o pai apresentava agenesia dos terceiros molares inferiores e a mãe apresentava o incisivo lateral superior esquerdo conóide, o que sugeriu um modo de herança autossômico dominante com expressividade variável (Fig. 7).

Figura 7. Heredograma da Família VI.



Os resultados obtidos estão resumidos na Tabela 6 e as alterações de número e forma estão representadas no Quadro 7.

Tabela 6. Resumo das alterações observadas nos pacientes examinados da Família VI.

Indivíduo	Gênero	Idade (anos)	Alteração sistêmica	Agenesia	Dente conóide	Defeito de esmalte	Erupção ectópica
II:1	M	52	-	terceiros molares inferiores	-	-	-
II:2	F	46	hipertensão, mioma, enxaqueca e hérnia	-	+	-	+
III:1	F	11	acompanhamento psiquiátrico e psicológico, sinusite e enxaqueca	incisivo lateral superior esquerdo, segundos pré-molares e terceiros molares	-	+	-

Quadro 7. Distribuição das alterações dentárias de número e forma na Família VI.

II:1	
II:2	
III:1	

- Agenesia dentária
- Dente conóide



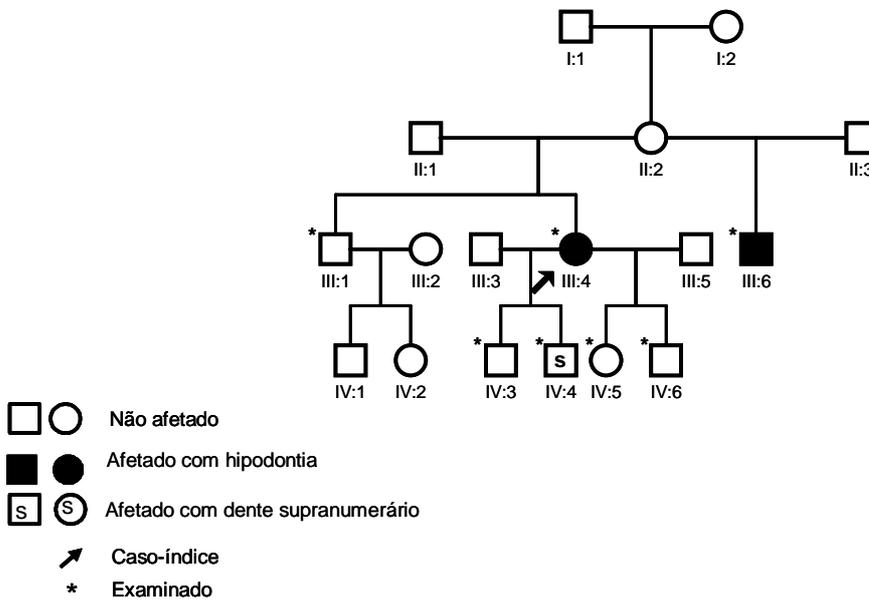
Prancha XI. Características faciais, dentárias e radiográficas do caso índice (III:1) da Família VI. 1- Fotografia extrabucal frontal. 2 - Fotografia extrabucal do perfil facial. 3 - Fotografia intrabucal frontal. 4 e 5 - Fotografias intrabucais laterais direita e esquerda. Fig. 6 - Fotografia intrabucal oclusal superior. Note-se agenesia do incisivo lateral superior esquerdo (seta). 7 - Fotografia intrabucal oclusal inferior. 8 - Radiografia panorâmica. Seta= agenesia dentária.

## Família VII

Paciente do gênero feminino com 32 anos de idade compareceu à Clínica de Anomalias Dentárias da Divisão de Odontologia do HUB, em janeiro de 2005. O caso índice **III:4** relatou que era filha de pais adotivos e que não possuía informações sobre seus pais biológicos. Sua história médica revelou que ela teve cálculo renal aos 16 anos. Além disso, ela apresenta bronquite asmática e enxaqueca. A história odontológica progressiva revelou que sua dentição decídua foi normal. Seu exame clínico extrabucal não mostrou alteração, no exame clínico intrabucal foi observada maxila atrésica e palato com formato ogival. Foram constatadas várias ausências dentárias, mas, segundo relato da paciente, apenas o incisivo lateral superior direito, o terceiro molar superior direito e os terceiros molares inferiores estavam ausentes congenitamente, o que foi confirmado radiograficamente (Prancha XII, Fig.1-8). Além disso, ela apresentava opacidade restrita nos incisivos central e lateral inferiores direitos e hipoplasia do esmalte no canino inferior direito.

Não foi possível examinar seus pais biológicos nem obter dados confiáveis sobre eles. O irmão **III:6** possuía alguns dados sobre os pais biológicos, ele relatou que o caso índice (**III:4**) e o outro irmão (**III:1**) eram filhos de mesmo pai (**II:1**) e mesma mãe (**II:2**) e que ele (**III:6**) era filho de mesma mãe (**II:2**), mas de outro pai (**II:3**), então ele é meio-irmão do caso índice. Sete familiares foram examinados, 3 crianças, 1 adolescente e 3 adultos. Além do caso índice, somente um meio-irmão era afetado pela hipodontia (**III:6**), e um de seus filhos (**IV:4**) apresentava dentes supranumerários. Esses dados sugerem que o modo de herança da hipodontia nesta família seja autossômico dominante com expressividade variável (Figura 8).

Figura 8. Heredograma da Família VII.



O meio-irmão (III:6), 31 anos, assim como o caso índice, também apresentava palato ogival e maxila atrésica e apresentava agenesia do segundo pré-molar superior esquerdo (Prancha XIII, Fig. 1-3).

O indivíduo IV:4 possuía dois dentes supranumerários, sendo um mesiodens intraósseo superior (Prancha XIII, Fig. 4) e outro erupcionado atrás do incisivo central superior direito, que, por sua vez, possuía a forma da coroa alterada (Prancha XIII – Fig. 2).

Dos sete familiares, três (III:1, III:4 e IV:6) foram excluídos da análise quanto à presença de primeiro molar inferior com taurodontia, dos outros quatro (III:6, IV:3, IV:4 e IV:5) analisados, somente a filha IV:5 possuía hipotaurodontia do primeiro molar inferior esquerdo.

Os resultados obtidos estão resumidos na Tabela 7 e as alterações de número estão representadas no Quadro 8.

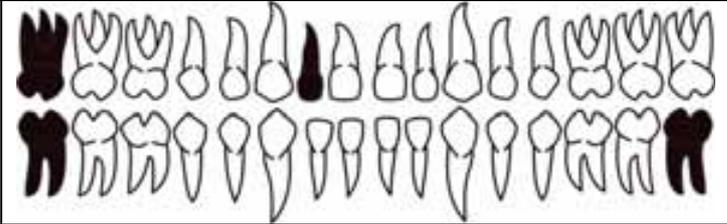
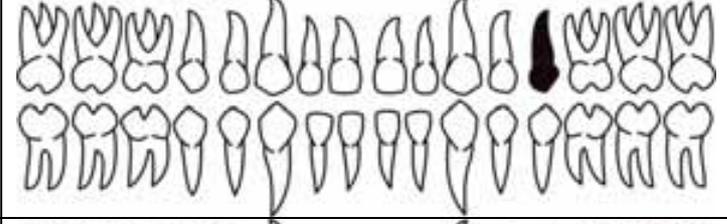
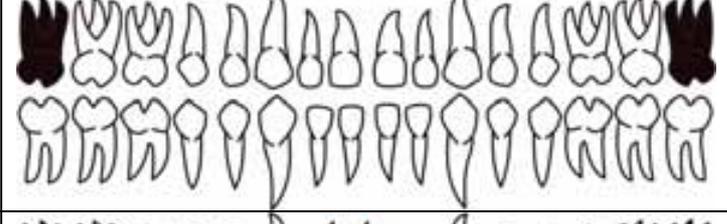
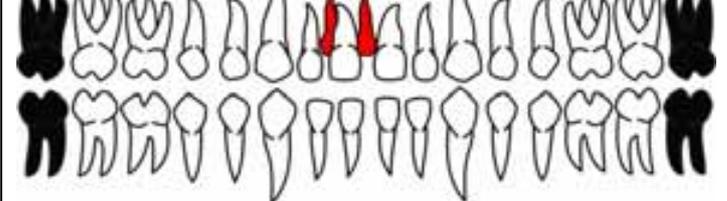


Tabela 7. Resumo das alterações observadas nos pacientes examinados da Família VII.

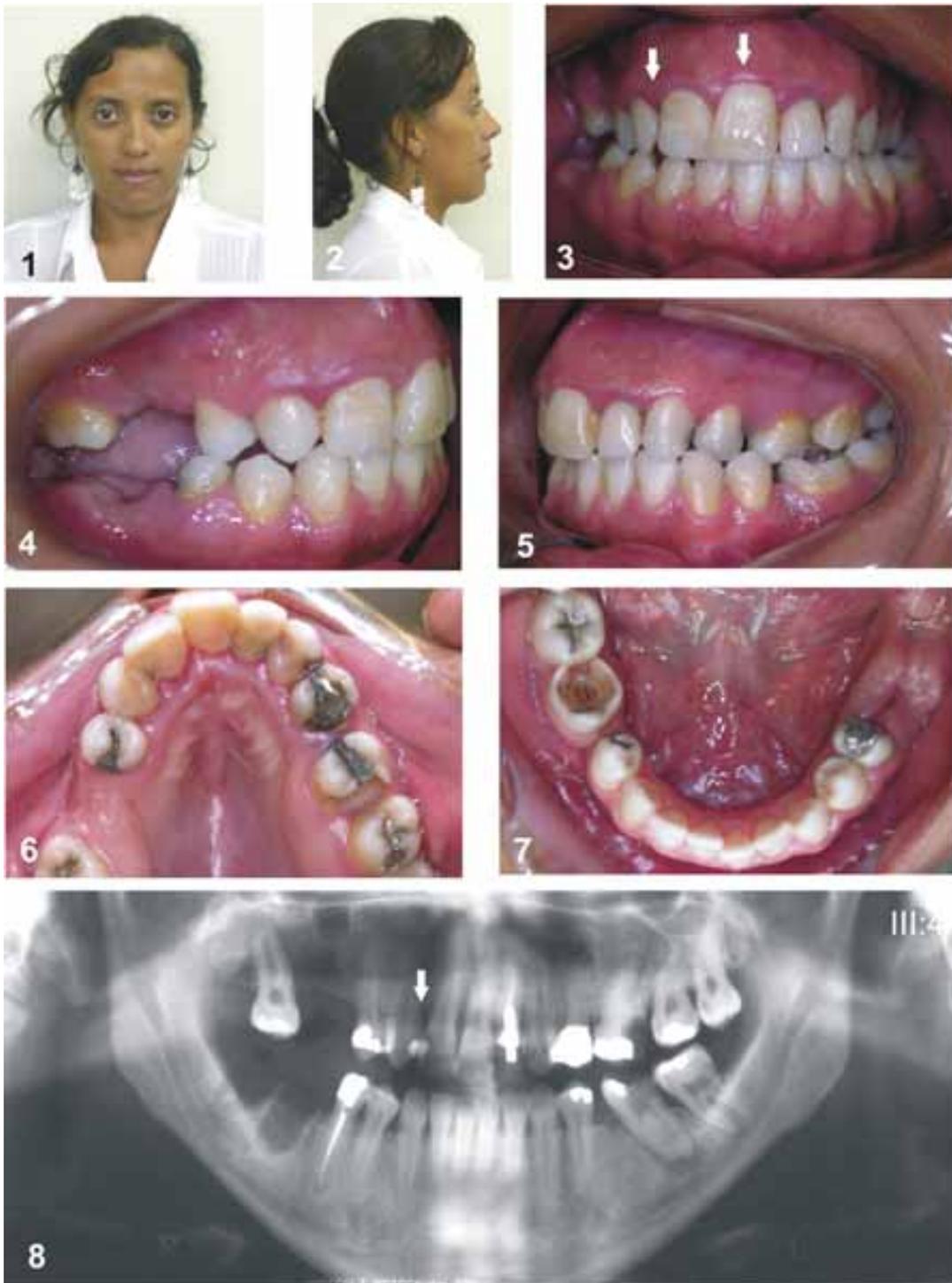
Indivíduo	Gênero	Idade (anos)	Alteração sistêmica	Agenesia	Supranumerário	Alteração de forma dentaria	Taurodontia	Defeito de esmalte	Erupção ectópica
III:1	M	36	-	-	-	-	NA	-	-
III:4	F	32	cálculo renal, bronquite asmática e enxaqueca	incisivo lateral superior direito, terceiro molar superior direito e terceiros molares inferiores	-	-	NA	+	+
III:6	M	31	cálculo renal e bronquite	segundo pré-molar superior esquerdo	-	-	NA	-	+
IV:3	M	14	respirador bucal	terceiros molares superiores	-	-	-	-	-
IV:4	M	12	respirador bucal, bronquite asmática e sopro cardíaco	terceiros molares	+	+	-	-	+
IV:5	F	9	bronquite asmática	-	-	-	+	-	-
IV:6	M	7	-	-	-	-	-	+	-

NA – Pacientes excluídos dessa análise.

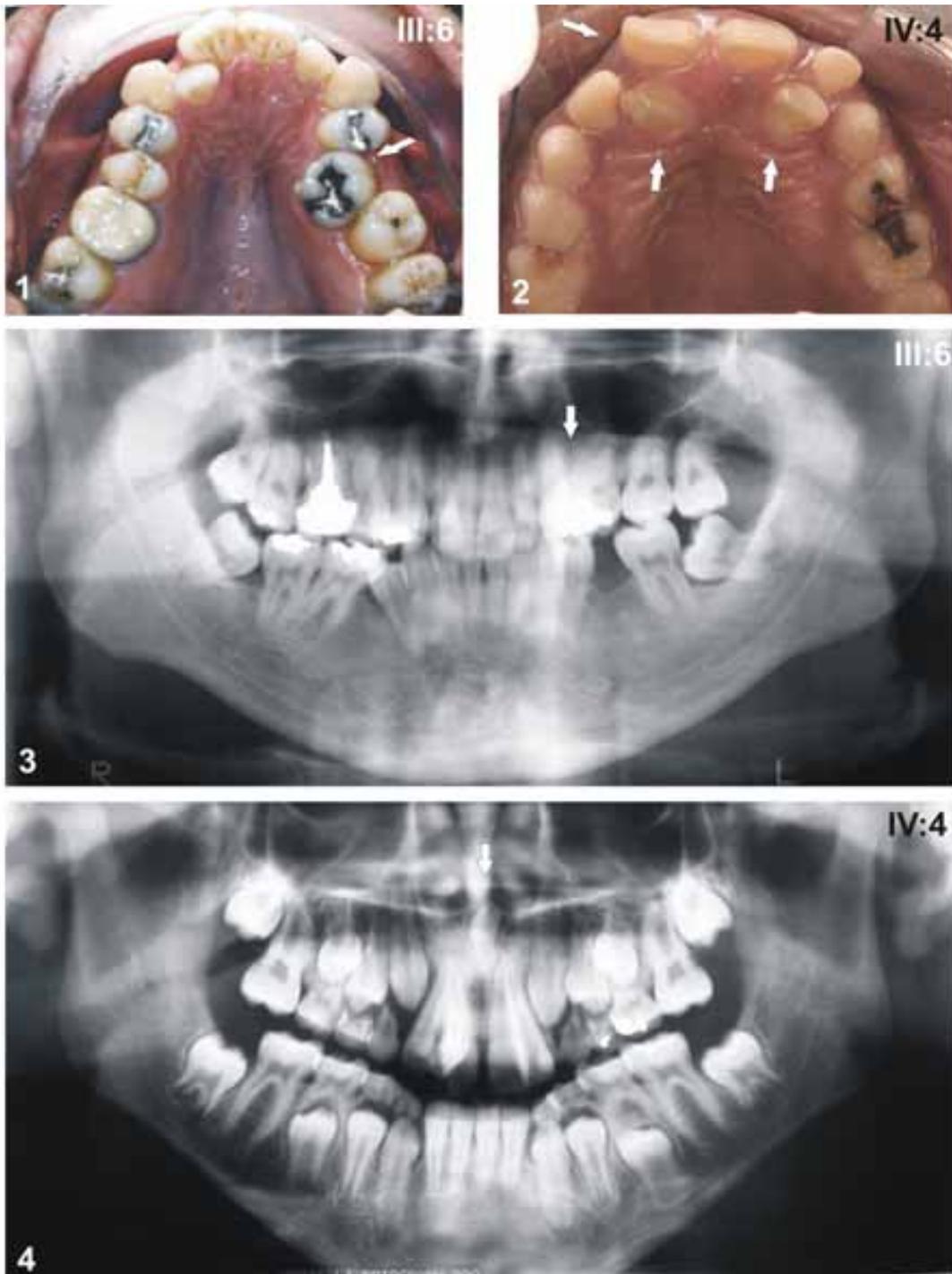
Quadro 8. Distribuição das alterações dentárias de número na Família VII.

III:4	
III:6	
IV:3	
IV:4	

- Agenesia dentária
- Dente supranumerário



Prancha XII. Características faciais, dentárias e radiográficas do caso índice (III:4) da Família VII. 1- Fotografia extrabucal frontal. 2- Fotografia extrabucal do perfil facial. 3 - Fotografia intrabucal frontal. Note-se agenesia do incisivo lateral superior direito e desvio da linha média superior (setas). 4 e 5- Fotografias intrabucais laterais direita e esquerda. 6 - Fotografia intrabucal oclusal superior. 7 - Fotografia intrabucal oclusal inferior. 8 - Radiografia panorâmica. Seta = agenesia dentária.



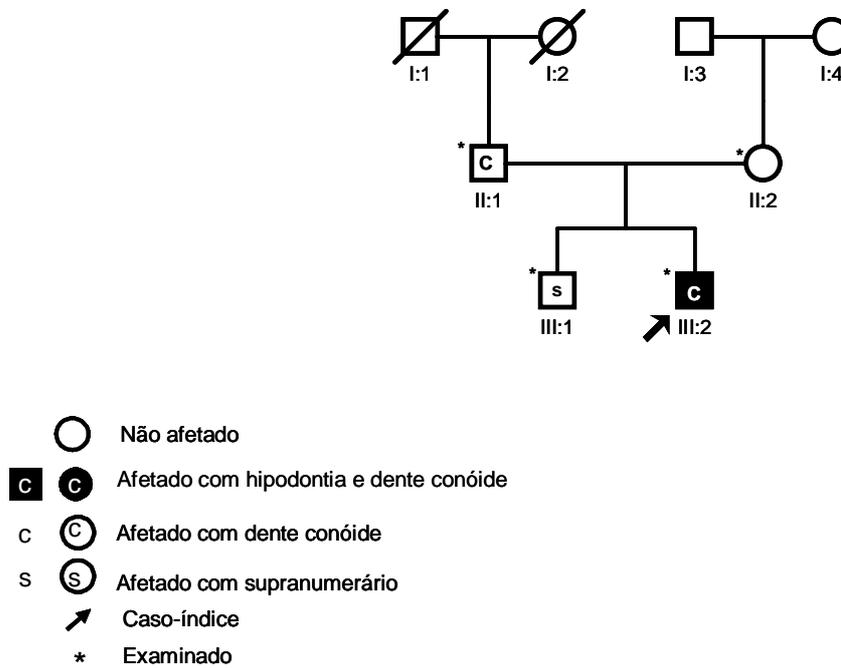
Prancha XIII. Características dentárias e radiográficas da Família VII. 1 -Fotografia intrabucal oclusal superior do indivíduo III:6. Note-se agenesia do segundo pré-molar superior esquerdo (seta). 2 - Fotografia intrabucal oclusal superior do indivíduo IV:4. Note-se dente supranumerário, alteração de forma do incisivo central superior direito e erupção ectópica do incisivo lateral superior esquerdo (setas). 3 - Radiografia panorâmica do indivíduo III:6 com agenesia do segundo pré-molar superior esquerdo (seta). 4 - Radiografia panorâmica do indivíduo IV:4 com agenesia dos terceiros molares. Note-se mesiodens superior (seta).

### **Família VIII**

Paciente do gênero masculino com 10 anos compareceu à Clínica de Anomalias Dentárias da Divisão de Odontologia do HUB, em novembro de 2005. O caso índice (**III:2**) é o filho mais jovem de pais não-consangüíneos. Sua história médica revelou que ele teve coqueluche aos 30 dias de vida e que, por esse motivo, ficou internado por mais de um mês no Hospital Materno Infantil de Brasília – HMIB. A história odontológica pregressa revelou que sua dentição decídua foi normal. O exame extrabucal não encontrou alteração. Ao exame intrabucal, observou-se a ausência do incisivo lateral superior direito e o incisivo lateral superior esquerdo era conóide. Radiograficamente, confirmou-se a ausência congênita do incisivo lateral superior direito (Prancha XIV, Fig. 1-6). Além disso, observou-se presença de opacidade difusa nos primeiros pré-molares superiores, nos segundos pré-molares superiores e inferiores e nos segundos molares inferiores, e opacidade difusa associada à restrita nos segundos molares superiores.

Quatro familiares de duas gerações foram examinados, 1 criança (**III:2**) e 3 adultos (**II:1**, **II:2** e **III:1**). Nenhum dos familiares apresentava hipodontia, nem mesmo agenesia de terceiros molares. Seu pai (**II:1**) apresentava o incisivo lateral superior direito conóide e o irmão mais velho (**III:1**), 21 anos, relatou que apresentava seis dentes supranumerários na região anterior do palato, próximos aos incisivos. Com base nesses dados, sugere-se que seja um modo de herança autossômico dominante com expressividade variável nesta família (Fig. 9).

Figura 9. Heredograma da Família VIII.

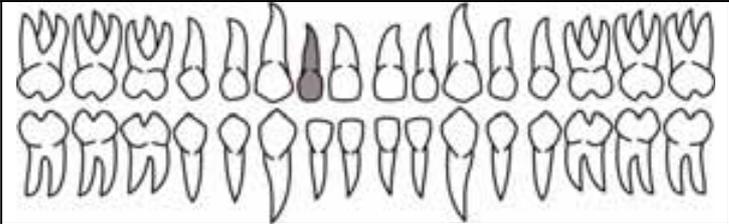
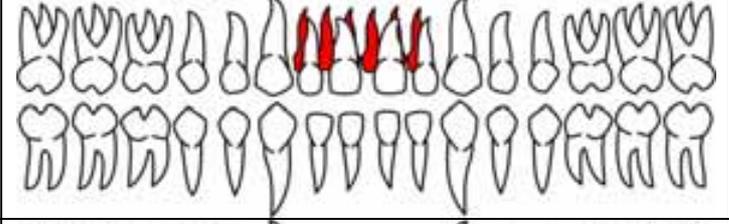
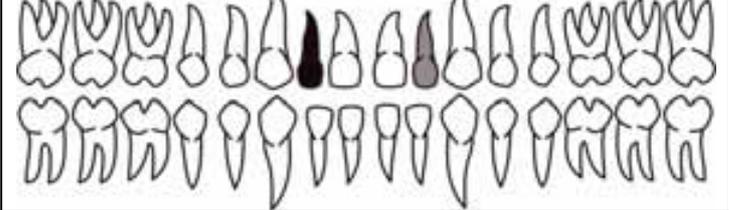


Os resultados obtidos estão resumidos na Tabela 8 e as alterações de número e forma estão representadas no Quadro 9.

Tabela 8. Resumo das alterações observadas nos pacientes examinados da Família VIII.

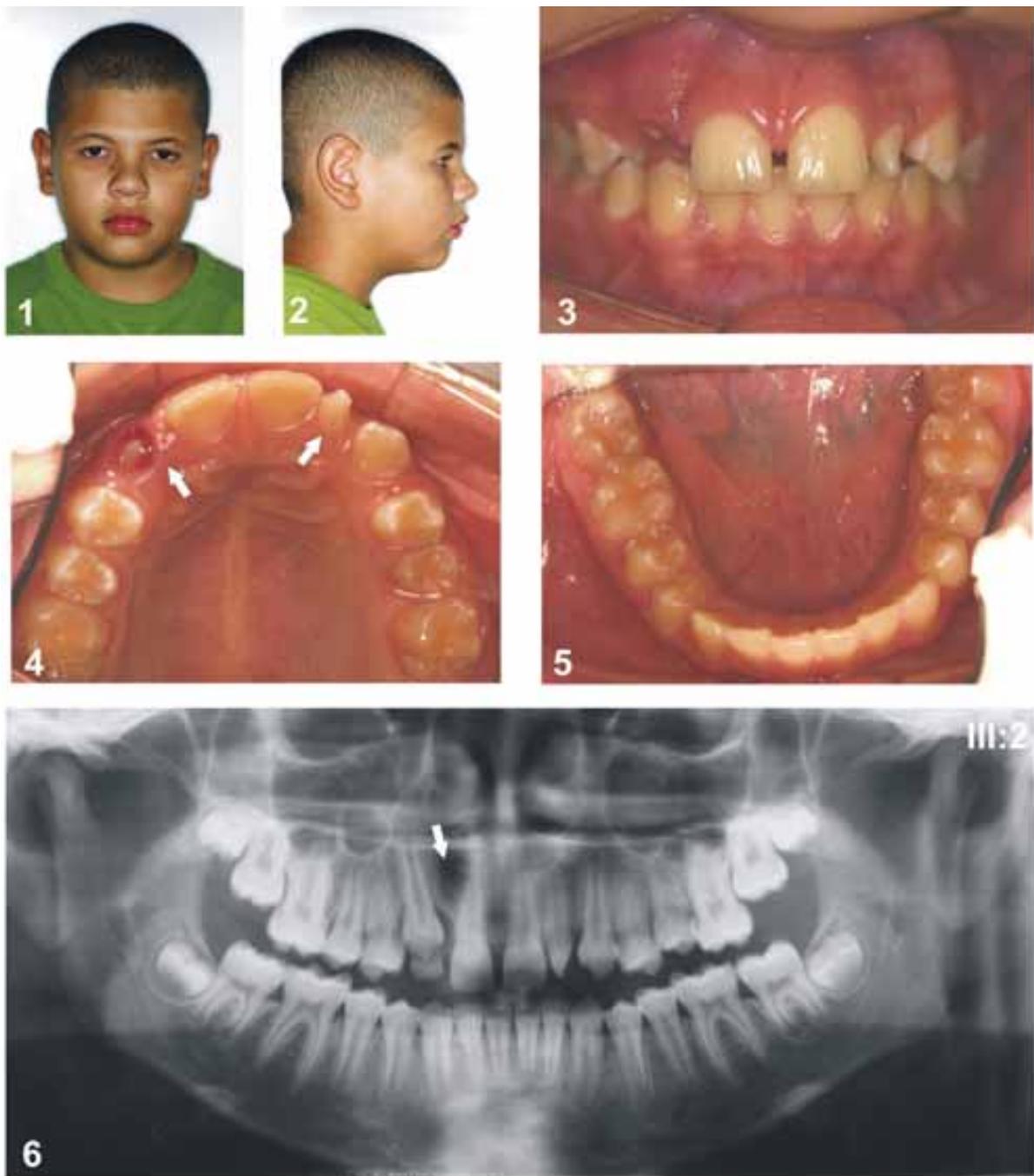
Indivíduo	Gênero	Idade (anos)	Alteração sistêmica	Agenesia	Supranumerário	Dente conóide	Defeito de esmalte
II:1	M	52	-	-	-	+	-
II:2	F	48	cálculo renal, colesterol alto e hipertensão	-	-	-	-
III:1	M	21	Crescimento anormal do osso do tornozelo direito e bronquite alérgica	-	+	-	+
III:2	M	10	-	<b>incisivo lateral superior direito</b>	-	+	+

Quadro 9. Distribuição das alterações dentárias de número e forma na Família VIII.

II:1	
III:1	
III:2	

● Agenesia dentária  
 ● Dente conóide  
 ● Dente supranumerário

A história médica de seu irmão mais velho (III:1), 21 anos, revelou que ele faz acompanhamento no Hospital Sarah Kubitschek, unidade Brasília, desde os cinco anos de idade porque, segundo ele, o osso do seu tornozelo direito crescia mais do que o normal. O paciente e seus pais relataram que, aos 14 anos de idade, ele teve que ser submetido a uma cirurgia para extrair seis dentes supranumerários que estavam localizados na região anterior do palato, próxima aos incisivos.



Prancha XIV. Características faciais, dentárias e radiográficas do caso índice (III:2) da Família VIII. 1- Fotografia extrabucal frontal. 2- Fotografia extrabucal do perfil facial. 3 - Fotografia intrabucal frontal. 4 - Fotografia intrabucal oclusal superior. Note-se agenesia do incisivo lateral superior direito e incisivo lateral superior esquerdo conóide (setas). 5 - Fotografia intrabucal oclusal inferior. 6 - Radiografia panorâmica. Seta = agenesia dentária.

## **Família IX**

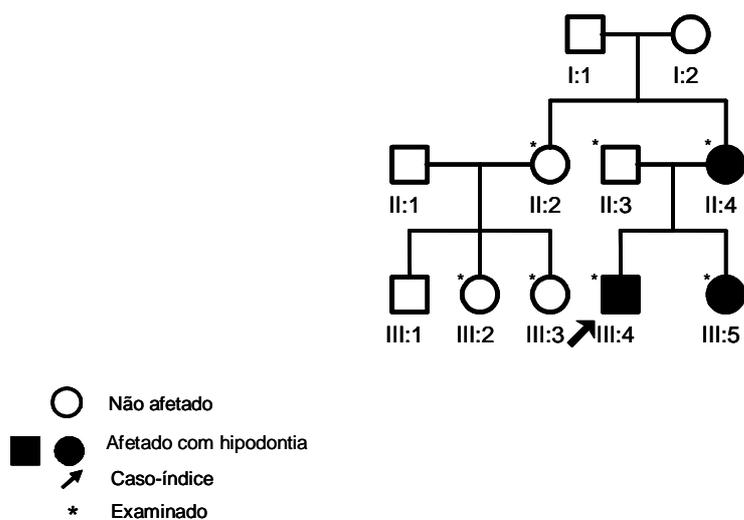
Paciente do gênero masculino com 13 anos compareceu à Clínica de Anomalias Dentárias da Divisão de Odontologia do HUB, em setembro de 2005. O caso índice (**III:4**) é o filho mais velho de pais não-consangüíneos. Sua história médica revelou que seu parto foi complicado, ficou na incubadora por três dias e teve que fazer uso de Gardenal durante um mês. Durante a infância, sofria de desidratação freqüentemente; fez cirurgia aos 5 anos de idade em razão de hérnia escrotal e aos 9 anos foi submetido à apendicectomia. Além disso, apresenta bronquite e sopro cardíaco. A história odontológica progressiva revelou que sua dentição decídua foi normal. O exame extrabucal não revelou qualquer tipo de alteração. Já o exame intrabucal revelou ausência dos primeiros pré-molares superiores, dos segundos pré-molares inferiores, do segundo molar superior direito, do segundo molar inferior esquerdo e dos terceiros molares. Apenas o segundo molar inferior direito decíduo ainda estava presente na boca. A análise da radiografia panorâmica confirmou a agenesia dos primeiros pré-molares superiores, dos segundos pré-molares inferiores, do segundo molar inferior esquerdo e dos terceiros molares. O incisivo lateral superior direito apresentava-se erupcionado ectopicamente, deslocado para palatina e o primeiro pré-molar inferior direito apresentava-se um pouco lingualizado. Radiograficamente, observou-se que o canino inferior direito estava posicionado girovertido, sendo que a face vestibular estava virada para distal e a face lingual para mesial (Prancha XV, Fig.1-6). Foi observada, ainda, opacidade restrita nos incisivos centrais superiores, no incisivo lateral superior direito e no primeiro molar superior direito; e opacidade difusa associada à hipoplasia do esmalte nos primeiros molares superiores.

Sete familiares de duas gerações foram examinados, 1 criança, 2 adolescentes e 4 adultos. A mãe (II:4) e a irmã (III:5) do caso índice também apresentaram hipodontia, o que sugeriu um modo de herança autossômico dominante (Fig.10).

Ao exame intrabucal e radiográfico da mãe (II:4), 33 anos, observou-se a ausência de alguns dentes, sendo que os segundos pré-molares superiores e inferiores, os terceiros molares superiores e o terceiro molar inferior esquerdo estavam ausentes congenitamente (Prancha XVI, Fig. 1). Ela apresentava ainda transposição parcial do incisivo lateral superior direito com o canino superior direito, uma vez que o incisivo lateral estava erupcionado atrás do canino. Já a irmã (III:5), 9 anos, apresentou agenesia do segundo molar inferior direito (Prancha XVI, Fig. 2), e o pai (II:3), 39 anos, agenesia dos terceiros molares.

Dos sete familiares examinados, três (II:2, II:3 e II:4) foram excluídos da análise quanto à presença de primeiro molar inferior permanente com taurodontia, dos outros quatro examinados, nenhum apresentou essa alteração.

Figura 10. Heredograma da Família IX.

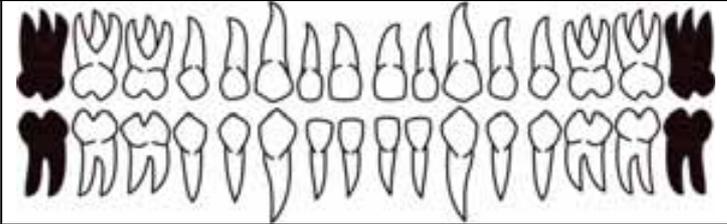
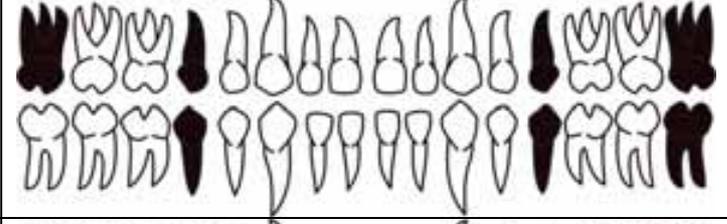
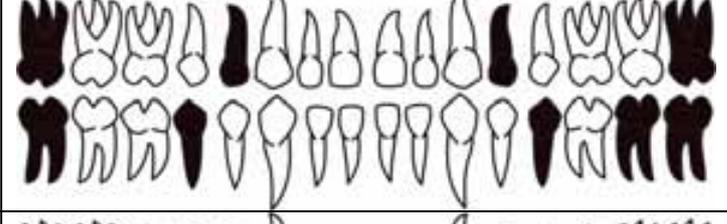
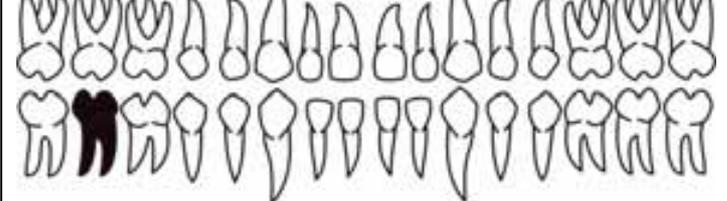


Os resultados obtidos estão resumidos na Tabela 9 e as alterações de número estão representadas no Quadro 10.

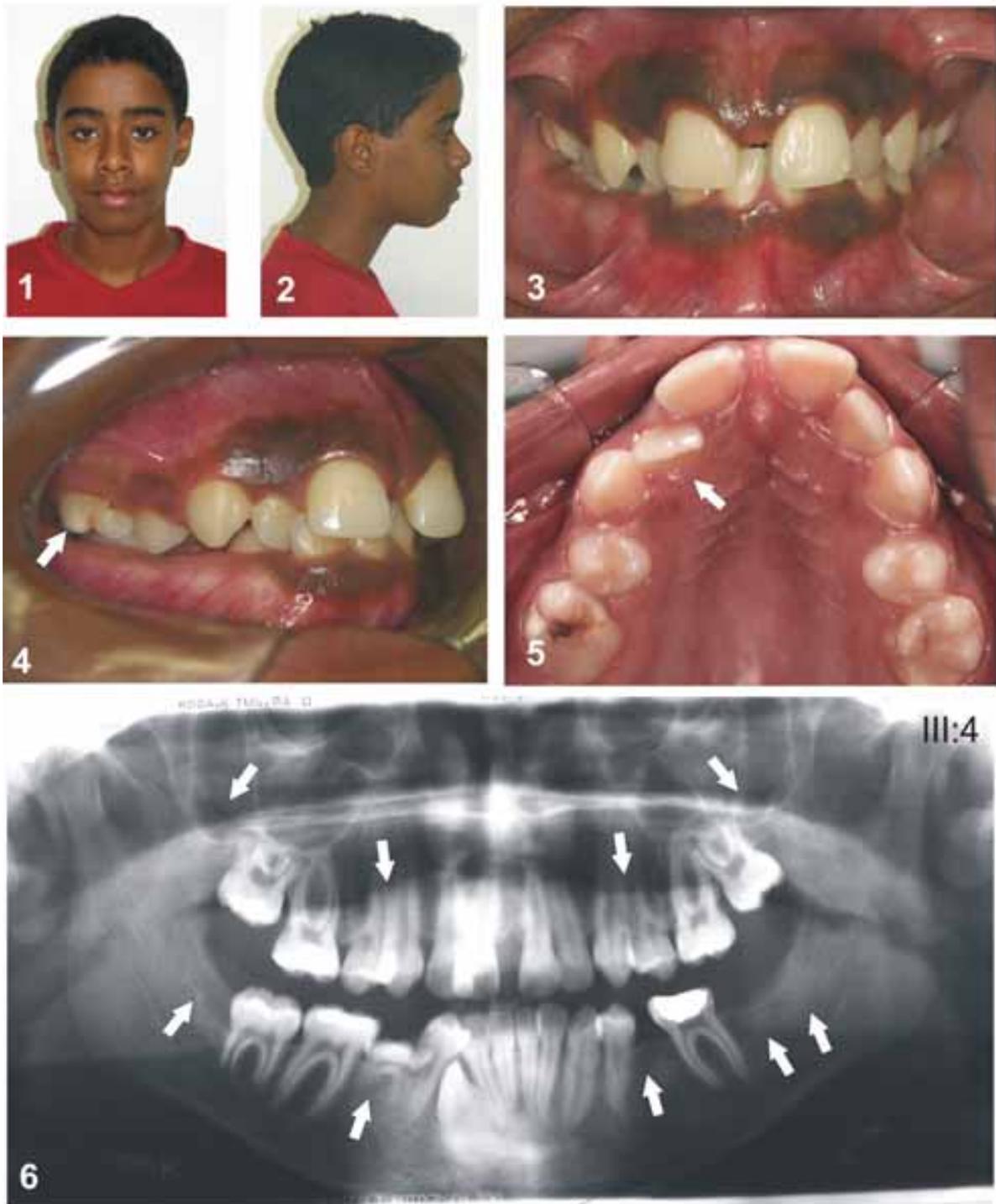
Tabela 9. Resumo das alterações observadas nos pacientes examinados da Família IX.

Indivíduo	Gênero	Idade (anos)	Alteração sistêmica	Agenesia	Defeito de esmalte	Erupção ectópica
II:2	F	47	-	-	-	-
II:3	M	39	-	terceiros molares	+	-
II:4	F	33	Síndrome do Pânico e sopro cardíaco	segundos pré-molares, terceiros molares superiores e terceiro molar inferior esquerdo	+	Transposição entre incisivo lateral superior direito e canino direito
III:2	F	20	-	-	+	+
III:3	F	15	-	-	+	+
III:4	M	13	hérnia escrotal, apendicectomia, bronquite e sopro cardíaco	primeiros pré-molares superiores, segundos pré-molares inferiores, segundo molar inferior esquerdo e terceiros molares	+	+
III:5	F	9	Adenóide e bronquite asmática	segundo molar inferior direito	+	-

Quadro 10. Distribuição das alterações dentárias de número na Família IX.

II:3	
II:4	
III:4	
III:5	

● Agenesia dentária



Prancha XV. Características faciais, dentárias e radiográficas do caso índice (III:4) da Família IX. 1 - Fotografia extrabucal frontal. 2 - Fotografia extrabucal do perfil facial. 3 - Fotografia intrabucal frontal. 4 - Fotografia lateral direita. Note-se opacidade restrita (seta). 5 - Fotografia oclusal superior. Note-se erupção ectópica do incisivo lateral superior direito. 6 - Radiografia panorâmica. Setas = agenesia dentária.



Prancha XVI. Características radiográficas da Família IX. 1- Radiografia panorâmica do indivíduo II:4. Setas = agenesia dentária. 2 - Radiografia panorâmica do indivíduo III:5. Seta = agenesia dentária.

## DISCUSSÃO

No presente estudo, foram analisadas as manifestações bucais de nove famílias com hipodontia no Hospital Universitário de Brasília. Uma abordagem detalhada de características sistêmicas e odontológicas, clínicas e radiográficas de pacientes com hipodontia e de seus familiares é necessária para a descrição das características fenotípicas e para auxiliar, no futuro, análises moleculares abordando determinados genes candidatos, possibilitando correlações entre o fenótipo e o genótipo.

O modo de herança autossômico dominante foi sugerido para sete dessas famílias, sendo que em seis a expressividade foi variável, e nas outras duas não foi possível se sugerir determinado modo de herança. Na Família III, há a possibilidade de ser um caso esporádico, caso realmente não haja outro familiar afetado em outras gerações, ou pode ainda ser um caso de herança autossômica dominante com penetrância incompleta, caso algum dos avós seja afetado. Já na Família V, o fato de haver consaguinidade entre os pais de um indivíduo afetado, dificulta a sugestão de um determinado modo de herança da hipodontia nessa família. Isso está de acordo com outros estudos clínicos que também verificaram a hipodontia como uma condição herdada de forma autossômica dominante com expressividade variável (Granhén, 1956; Alvesalo e Portin, 1969; Graber, 1978; Arte, 2001). Algumas anomalias e alterações dentárias já foram relatadas em associação com a hipodontia, entre elas pode-se citar a presença de dente conóide, dente supranumerário, taurodontia, erupção ectópica e defeito de desenvolvimento do esmalte (Lai e Seow, 1989; Symons, 1993; Peck *et al* 1998; Bacetti, 1998; Arte, 2001). Neste estudo, foram considerados como expressões variáveis da hipodontia, a presença de dente conóide e a presença de dente supranumerário.

Em 1969, Alvesalo e Portin, ao estudarem a frequência e o padrão de herança da agenesia e de dente conóide em famílias finlandesas, sugeriram que essas duas condições sejam diferentes expressões de um mesmo gene autossômico dominante com penetrância incompleta. Outros estudos também relataram uma maior probabilidade de pessoas que apresentam hipodontia também apresentarem incisivo lateral superior conóide (Granhén, 1956; Bröök, 1984). Neste estudo, seis famílias apresentaram associação da hipodontia com incisivo lateral superior conóide, sendo que essa associação foi verificada no caso índice de duas famílias (Famílias III – V). Na família V, além do caso índice, outro familiar afetado com hipodontia também apresentava incisivo lateral superior conóide. Nas outras quatro famílias (Famílias II, IV, VI, VIII), familiares não afetados por hipodontia apresentavam incisivo lateral superior conóide. Estudos moleculares em pacientes com agenesia dentária e em familiares com dente conóide serão necessários para comprovar essa hipótese de expressividade variável de mutação em um mesmo gene.

Vários estudos relatam a associação entre dente supranumerário e agenesia dentária em um mesmo indivíduo (Camilleri, 1967; Davis, 1987; Zhu *et al*, 1996b; Segura e Jiménez-Rubio, 1998; Das *et al*, 2006), o que pode sugerir que essas duas condições também sejam expressões variáveis de um mesmo gene, mas não há relatos prévios sobre a presença de dente supranumerário entre familiares de indivíduos afetados pela hipodontia. A etiologia do dente supranumerário ainda não está bem esclarecida. Bröök (1984) sugeriu que seja um modelo multifatorial combinando influências poligênicas e ambientais. Até o presente, mutações em pacientes com dentes supranumerários foram identificadas no gene RUNX-2 em famílias com Displasia Cleidocraniana (OMIM #119600). Neste estudo, três famílias apresentaram associação com dente supranumerário. Na Família I, dois indivíduos afetados pela hipodontia apresentavam também dente supranumerário. Nas outras duas famílias (Famílias VII-VIII), os indivíduos com

dente supranumerário não eram afetados pela hipodontia. Estudos moleculares em pacientes com agenesia dentária e em familiares com dente supranumerário serão necessários para se verificar se dentes supranumerários são uma expressão variável da agenesia dentária.

Além da presença de dentes conóides e de dentes supranumerários, estudos prévios relataram associação entre hipodontia e taurodontia. Seow e Lai (1989) relataram que taurodontia de molares inferiores estava presente em 35% dos indivíduos com hipodontia. Arte (2001) relatou que de onze casos índices de hipodontia, sete apresentavam taurodontia de pelo menos um molar, o que representa 64% dos casos. No presente estudo, dos 19 indivíduos afetados, apenas um apresentou taurodontia do primeiro molar inferior direito, o que representa 5,26% dos indivíduos com hipodontia. Porém esta associação ainda precisa ser melhor esclarecida, pois pode ser que também seja uma expressividade variável que afete a formação radicular, fazendo com que a raiz apresente tamanho reduzido.

Seis famílias (Famílias I, II, V, VI, VII e IX) apresentaram indivíduos com pelo menos um dente erupcionado ectopicamente, sendo um caso na Família IX de transposição dentária entre incisivo lateral e canino superiores. Vários estudos já relacionaram erupção ectópica ou transposição dentária com a hipodontia (Shinhufvud, 1988; Symons *et al*, 1993; Peck *et al*, 1996; Peck *et al*, 1998; Arte, 2001; Kavadia-Tsatala *et al*, 2003; Camilleri, 2005). Nas famílias estudadas, os casos de erupção ectópica ocorreram em razão de falta de espaço na arcada. Mais estudos são necessários para se esclarecer a relação existente entre agenesia dentária e erupção dentária ectópica.

Todas as famílias apresentaram indivíduos com pelo menos um tipo de defeito de desenvolvimento do esmalte. Tanto indivíduos afetados pela hipodontia quanto não afetados apresentavam tal tipo de defeito. Dos 19 pacientes afetados por hipodontia, 13 apresentavam algum tipo de defeito de desenvolvimento do esmalte, o que representa 68,42% da amostra de

indivíduos afetados por hipodontia. Dos 41 pacientes não afetados por hipodontia, 13 apresentavam algum tipo de defeito de desenvolvimento do esmalte, o que representa 31,7% da amostra de familiares não afetados pela hipodontia. Considerando o total da amostra (60 indivíduos), 43,33% apresentavam algum tipo de defeito de desenvolvimento do esmalte. A prevalência de defeito de desenvolvimento do esmalte em crianças de 9 anos de idade, segundo Suckling *et al* (1985), é de 56%. Em outro estudo realizado em crianças de 11 e 12 anos de idade em South Wales por Dummer PM *et al*, em 1986, verificou-se uma prevalência de 48,9% desses tipos de defeito. Assim, verifica-se que a prevalência encontrada na amostra do presente estudo foi inferior à observada em outras amostras envolvendo a população em geral. Outros estudos também verificaram a presença de opacidade difusa, de opacidade restrita e de hipoplasia do esmalte em associação com a hipodontia (Symons *et al*, 1993; Ahmad *et al*, 1998; Bacetti, 1998). É importante ressaltar que vários fatores estão envolvidos na etiologia desses defeitos de esmalte, incluindo fatores ambientais, tais como alterações metabólicas, trauma, ingesta crônica de flúor e uso de medicamentos (Nikiforuk e Fraser, 1981; Seow, 1997), o que pode explicar ou estar relacionado à alta prevalência desse tipo de alteração nos indivíduos examinados.

Esse diagnóstico quanto a outras anomalias ou alterações dentárias associadas, conforme foi relacionado acima, foi dificultado, principalmente, em alguns indivíduos adultos pela presença de perdas dentárias importantes em decorrência de lesões cariosas ou mesmo pela presença de destruição coronária ou de restaurações extensas, o que prejudicou a avaliação completa desses indivíduos. Outra dificuldade encontrada foi que os pacientes afetados foram encaminhados para o Serviço de Genética Clínica do Hospital Universitário de Brasília, a fim de se investigar melhor a presença de outras alterações genéticas associadas à hipodontia, mas apenas o caso índice da Família III procurou tal Serviço.

Todas as famílias estudadas apresentavam hipodontia não síndrômica. Havia a suspeita de que o caso-índice da Família III apresentasse algum tipo de displasia ectodérmica. As displasias ectodérmicas são caracterizadas por defeitos em órgãos de origem ectodérmica, tais como dentes, unhas, pele, cabelos e glândulas sudoríparas (Pinheiro e Freire Maia, 1994). A síndrome de Witkop é um tipo de displasia ectodérmica caracterizada por presença de agenesia dentária ou dentes conóides e alteração nas unhas (OMIM 189500). O caso índice da Família III apresentava agenesia dentária e incisivos superiores conóides, mas não apresentava alterações dermatológicas e, por isso, foi descartada a suspeita de presença dessa síndrome nesse indivíduo.

Uma condição sistêmica encontrada nas famílias II e VII foi a nefrolitíase, que é a presença de cálculo renal. Essa alteração, geralmente, é associada com anormalidade metabólica que pode incluir hiper calciúria, hiperfosfatúria, uma diminuição no volume urinário e um defeito de acidificação urinária (Scheinman, 1999; Frick e Bushinsky, 2003). A etiologia dessas anormalidades metabólicas e dos cálculos renais é multifatorial e envolve interações entre fatores genéticos e ambientais. Pacientes com nefrolitíase e hiper calciúria podem ter história familiar, sendo sugerido um traço poligênico ou um modo de herança autossômico dominante, recessivo ou ligado ao cromossomo X (Stechman *et al*, 2007). Até o presente, não há na literatura relatos de associação de agenesia dentária e nefrolitíase.

Um caso raro de anquioglossia associada a anomalias numéricas, hipodontia e dente supranumerário, foi observado em umas das famílias estudadas (Família I). Nessa família o modo de herança determinado foi autossômico dominante.

Há poucos relatos que definem o modo de herança da anquiloglossia, provavelmente porque a anquiloglossia varia marcadamente em gravidade e porque não há consenso no sistema de classificação, resultando em dados muito heterogêneos (Kupietzky e Botzer, 2005). Em 1952, Keizer relatou uma família holandesa em que 13 pessoas em 3 gerações tinham anquiloglossia e

ele relatou uma maior prevalência entre o gênero masculino. Uma família islandesa, contendo muitos indivíduos com fissura palatina e anquiloglossia, mostrou um modo de herança ligado ao cromossomo X (Moore *et al*, 1987). Mais recentemente, foi relatada uma família finlandesa com anquiloglossia isolada como um traço autossômico dominante com penetrância incompleta e foi sugerida uma predominância do gênero masculino. Entretanto, somente esses estudos não permitem qualquer conclusão a respeito da diferença de prevalência entre gêneros. (Klockars T *et al*, 2007).

Todos os indivíduos afetados da Família I apresentaram um freio lingual hipertrófico. A associação com anomalias dentárias precisa ser melhor investigada, a maioria dos pacientes apresentavam agenesia dentária e somente um indivíduo possuía um dente supranumerário na região da má formação, sugerindo que anomalias dentárias podem ser consequência de alteração no freio lingual. Entretanto, uma paciente apresentava dente supranumerário fora da região da anquiloglossia, o que pode sugerir que distúrbios na regulação do desenvolvimento do freio lingual, nesta família, pode também afetar o desenvolvimento dentário.

O freio sublingual é uma dobra da mucosa que conecta os lados medial e ventral da língua ao assoalho da boca. Modelos animais revelam que durante o desenvolvimento embrionário, a língua é formada pelo endoderma do intestino e no E13, o término distal da língua é liberado do assoalho bucal. Apoptose e reabsorção do músculo esquelético em desenvolvimento na região ventral anterior libera a língua, e normalmente, uma fina banda de tecido, o freio lingual, permanece ligada. Distúrbios desse processo resulta em um freio estendido anteriormente e/ou encurtado levando à anquiloglossia (Morita *et al*, 2004; Yamane *et al*, 2005).

A base molecular da anquiloglossia ainda não está clara. Braybrook *et al* (2001) identificaram as primeiras mutações no gene *T-box transcription factor gene 22* (TBX-22) em famílias segregando fissura palatina e anquiloglossia ligada ao cromossomo X. Em 2002, o

mesmo grupo identificou uma nova mutação nesse mesmo gene em mais duas famílias (Braybrook *et al*, 2002). Marçano *et al* (2004) realizaram a análise do gene TBX-22 em uma ampla amostra de pacientes com fissura palatina não pré-selecionados por herança ou anquiloglossia. Quinze diferentes variações na seqüência desse gene foram identificadas somente nos pacientes não-sindrômicos, sendo que quatro mutações foram encontradas na região codificante do gene em pacientes com história familiar de fissuras e/ou anquiloglossia e uma mutação na região codificante do gene TBX-22 foi encontrada em um paciente com nenhuma história familiar para fissura e/ou anquiloglossia. Diferentes graus de gravidade foram observados nos indivíduos, incluindo completa fissura do palato secundário, fissura submucosa, úvula bífida, ausência de tonsilas ou palato ogival. Na amostra estudada, anquiloglossia como manifestação isolada foi observada em 4% dos homens e 45% das mulheres eram portadoras.

Um possível efeito do TBX-22 na Família I foi excluído uma vez que o modo de herança autossômico dominante foi definido. Mais recentemente, camundongos transgênicos com deleção no gene *leucine-rich repeat-containing G protein-coupled receptor 5* (LGR-5) exibiam um fenótipo de anquiloglossia. Todos os camundongos transgênicos morriam dentro de 24 horas devido à deficiência durante a lactação. Análise histológica revelou fusão da língua ao assoalho bucal nos recém-nascidos mutantes e imunohistoquímica da expressão do LGR-5 no epitélio da lingual e na mandíbula de embriões controle sugere um papel do LGR-5 na via de sinalização de desenvolvimento da língua (Morita *et al*, 2004).

Baseado nos resultados do estudo com camundongos transgênicos previamente descritos, o gene LGR-5 foi considerado como gene candidato para análise molecular na Família I. Não foi identificado qualquer tipo de mutação nas regiões codificantes desse gene nos indivíduos submetidos à análise. Devido à falta de estudos sobre regulação no desenvolvimento da língua e do freio lingual, no momento não existe outro gene candidato para ser analisado.

Análises moleculares também devem ser realizadas nas outras famílias estudadas. A inativação de genes codificadores de fatores de transcrição pode alterar o desenvolvimento dentário. Então, qualquer um daqueles genes envolvidos na odontogênese pode ser considerado gene candidato para a agenesia dentária. Vários estudos associam mutações nos genes MSX-1 e PAX-9 à oligodontia (Frazier-Bowers *et al*, 2002; Lidral e Resing, 2002; Mostowska *et al*, 2003; Chishti *et al*, 2006; Kapadia *et al*, 2006; Kim *et al*, 2006; Vastardis, 1996), mas há poucos relatos sobre mutações em amostras com hipodontia. Alguns estudos já identificaram polimorfismos nos genes MSX-1, no PAX-9, no AXIN-2 e no TGFA entre outros (Vieira *et al*, 2004; Peres *et al*, 2005; Mostowska *et al*, 2006a, Mostowska *et al*, 2006b).

O primeiro gene que foi demonstrado ser essencial para o processo de formação dentária foi o MSX-1. Vastardis (1996) verificou associação de mutação nesse gene com a agenesia de segundos pré-molares e de terceiros molares. Vieira *et al* (2004) verificaram que variações na seqüência do DNA no gene MSX-1 podem levar à hipodontia. Seifi *et al* (2007) verificaram correlação de mutação no MSX-1 com a agenesia de segundos pré-molares inferiores e de incisivos laterais superiores em iranianos.

Outro gene associado com agenesia dentária em humanos é o PAX-9. Mutações nesse gene estão relacionadas à oligodontia e à agenesia de molares (Stockton *et al*, 2000; Frazier-Bowers *et al*, 2002, Mostowska *et al*, 2003). Peres *et al* (2005) encontraram dois polimorfismos na região do gene PAX-9 associados com hipodontia em humanos.

Enquanto que mutações no MSX-1 estão mais relacionadas com agenesia de pré-molares e incisivos laterais superiores, mutações no PAX-9 gene estão mais associadas com oligodontia e agenesia de molares. Sugere-se que, nos casos em que ocorra a agenesia de pré-molares e de molares, ocorra a interação entre esses dois genes. Dois estudos relataram a possibilidade de interação entre os genes MSX-1 e PAX-9 contribuir para a agenesia dentária (Vieira *et al*, 2004;

Ogawa *et al*, 2005). O estudo realizado por Ogawa *et al* (2005) sugere que esses dois genes interagem, não se sabe ao certo como, mas pode ser que o PAX-9 interaja diretamente com o MSX-1 ou que ative algum regulador do MSX-1. Também há sugestão de que essas duas proteínas podem ser necessárias para regular uma outra proteína que é importante para a direção da morfogênese dentária, que é a BMP-4. Então, sugere-se que PAX-9, MSX-1 e BMP-4 participam de uma mesma via de sinalização e que possuem um papel crucial na progressão do estágio de botão para o de capuz durante a formação dentária.

Recentemente, o gene AXIN-2 foi associado com a agenesia dentária. Um estudo identificou mutações em uma família e em um caso isolado finlandeses com oligodontia e câncer colorretal associados (Lammi *et al*, 2004) e outro estudo associou polimorfismos nesse gene à oligodontia e à hipodontia (Mostowska *et al*, 2006b).

O estudo de Vieira *et al* (2004) foi o primeiro que associou mutação no gene TGFA à agenesia dentária. Sugeriu-se que este gene esteja relacionado à agenesia de incisivos.

Com base no exposto acima, pode-se sugerir que os genes mencionados possam ser genes candidatos à agenesia dentária nas famílias deste estudo. Atualmente, não existe uma correlação entre a mutação em determinado gene e ausência de certo tipo dentário, assim pode-se, futuramente, investigar a participação dos genes MSX-1, PAX-9, AXIN-2 e TGFA em todas as famílias estudadas.

## CONCLUSÃO

- O modo de herança autossômico dominante foi sugerido para sete famílias, sendo que em seis a expressividade foi variável, e nas outras duas não foi possível se sugerir o modo de herança.
- Dos 60 indivíduos examinados, 19 eram afetados pela hipodontia, sendo nove casos índice e 10 familiares.
- Foi observada uma média de 2,84 dentes ausentes, sendo mais freqüente a agenesia de um (6 indivíduos) e de quatro (7 indivíduos) dentes.
- Os dentes mais freqüentemente afetados foram os segundos pré-molares inferiores e os incisivos laterais superiores. Na família I os dentes mais freqüentemente afetados foram os incisivos centrais inferiores, região afetada pela anquiloglossia.
- Foi verificada a associação da hipodontia com outras anomalias dentárias, sendo estas: dente conóide, dente supranumerário, taurodontia, erupção dentária ectópica e defeito de desenvolvimento do esmalte.
- Não foi encontrada mutação na região codificante do gene LGR-5 (*leucine-rich repeat-containing G protein-coupled receptor 5*) na Família I com diagnóstico de anquiloglossia e anomalias de número associadas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Ahmad W, Brancolini V, ul Fayaz MF, Lam H, ul Haque S, Haider M, Maimnon A, Aita VM, Owen J, Brown D, Zegarelli DJ, Ahmad M, Ott J, Christiano AM. A locus for autosomal recessive hypodontia with associated dental anomalies maps to chromosome 16q12.1. *Am J Hum Genet.* 1998 Apr;62(4):987-91.

Altug-Atac AT, Erdem D. Prevalence and distribution of dental anomalies in orthodontic patients. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2007 Apr;131(4):540-4.

Alvesalo L, Portin P. The inheritance pattern of missing, peg-shaped, and strongly mesio-distally reduced upper lateral incisors. *Acta Odontol Scand.* 1969 Dec;27(6):563-75.

Arte S, Pirinen S. Hypodontia. Orphanet encyclopedia December 2003: <http://orpha.net/data/patho/G8/uk-hypodontia.pdf>.

Arte S. Phenotypic and genotypic features of familial hypodontia. Dissertation. Institute of Dentistry, University of Helsinki 2001.

Axrup K, D'Avignon M, Hellgren K et al. Children with thalidomide embryopathy: Odontological observations and aspects. *Acta Odontol Scand* 1966;24:3-21.

Baccetti T. A controlled study of associated dental anomalies. *Angle Orthod.* 1998 Jun;68(3):267-74.

Bäckman B, Wahlin YB. Variations in number and morphology of permanent teeth in 7-year-old Swedish children. *Int J Paediatr Dent* 2001;11:11-7.

Bei M, Maas R. FGFs and BMP4 induce both Msx1-independent and Msx1-dependent signaling pathways in early tooth development. *Development*. 1998 Nov;125(21):4325-33.

Braybrook C, Doudney K, Marçano AC, Arnason A, Bjornson A, Patton MA, Goodfellow PJ, Moore GE, Stanier P. The T-box transcription factor gene *TBX22* is mutated in X-linked cleft palate and ankyloglossia. *Nat Genet*. 2001 Oct;29(2):179-83.

Braybrook C, Lisgo S, Doudney K, Henderson D, Marçano AC, Strachan T, Patton MA, Villard L, Moore GE, Stanier P, Lindsay S. Craniofacial expression of human and murine *TBX22* correlates with the cleft palate and ankyloglossia phenotype observed in CPX patients. *Hum Mol Genet*. 2002 Oct 15;11(22):2793-804.

Bröök AH. A unifying aetiological explanation for anomalies of human tooth number and size. *Arch Oral Biol*;1984;29(5):373-78.

Cameron J, Sampson WJ. Hypodontia of the permanent dentition. Case reports. *Aust Dent J* 1996;41(1):1-5.

Camilleri GE. Concomitant hypodontia and hyperodontia. Case report. *Br Dent J*. 1967 Oct 3;123(7):338-9.

- Camilleri S. Maxillary canine anomalies and tooth agenesis. *Eur J Orthod.* 2005 Oct;27(5):450-6.
- Chishti MS, Muhammad D, Haider M, Ahmad W. A novel missense mutation in MSX1 underlies autosomal recessive oligodontia with associated dental anomalies in Pakistani families. *J Hum Genet.* 2006;51(10):872-8. Epub 2006 Aug 24.
- Chosack A, Eidelman E, Cohen T. Hypodontia: a polygenic trait--a family study among Israeli Jews. *J Dent Res.* 1975 Jan-Feb;54(1):16-9.
- Ciamponi AL, Frassei VAS. Anodontias parciais congênitas de dentes permanentes: estudo da prevalência em crianças residentes na cidade de São Paulo. *RPG Rev Pos-Grad* 1999;6(3): 213-17.
- Coboune MT, Sharpe PT. Tooth and jaw: molecular mechanisms of patterning in the first branchial arch. *Arch Oral Biol.* 2003 Jan;48(1):1-14. Review.
- Das G, Sarkar S, Bhattacharya B, Saha N. Coexistent partial anodontia and supernumerary tooth in the mandibular arch: A rare case. *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* 2006 Jun;24(2 Suppl):S33-4.
- Davis PJ. Hypodontia and hyperdontia of permanent teeth in Hong Kong schoolchildren. *Community Dent Oral Epidemiol* 1987;15:218-20.

Dummer PM, Kingdon A, Kingdon R. Prevalence of enamel developmental defects in a group of 11- and 12-year-old children in South Wales. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1986 Apr;14(2):119-22.

Endo T, Ozoe R, Kubota M, Akiyama M, Shimooka S. A survey of hypodontia in Japanese orthodontic patients. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2006; 129-35.

Ferguson CA, Tucker AS, Christensen S, Lau AL, Matzuk MM, Sharpe PT. Activin is an essential early mesenchymal signal in tooth development that is required for patterning of the murine dentition. *Genes Dev.* 1998 Aug 15;12(16):2636-49.

Frazier-Bowers SA, Guo DC, Cavender A, Xue L, Evans B, King T, Milewicz D, D'Souza RN. A novel mutation in human PAX9 causes molar oligodontia. *J Dent Res.* 2002 Feb;81(2):129-33.

Frick KK, Bushinsky DA. Molecular mechanisms of primary hypercalciuria. *J Am Soc Nephrol.* 2003 14:1082-95.

Gábris K, Fábrián G, Kaán M, Rózsa N, Tarján I. Prevalence of hypodontia and hyperdontia in paedodontic and orthodontic patients in Budapest. *Community Dent Health.* 2006 Jun;23(2):80-2.

Gorlin RJ, Cohen MM Jr, Hennekem RC. *Syndromes of the head and neck – 4ª Edição.* Oxford University Press. 2001. New York. EUA. Páginas 239, 878,1112, 1114,1181.

Graber LW. Congenital absence of teeth: a review with emphasis on inheritance patterns. *J Am Dent Assoc.* 1978 Feb;96(2):266-75. Review.

Grahnén H. Hypodontia in the permanent dentition. *Odontol Revy* 1956;7(Suppl 3):1-100.

Granhén H, Granath LE. Numerical variations in primary dentition and their correlation with the permanent dentition. *Odontol Revy*. 1961;12:348-357.

Haavikko K. Hypodontia of permanent teeth. An orthopantomographic study. *Suom Hammaslaak Toim* 1971;67:219-25.

Jernvall J, Aberg T, Kettunen P, Keränen S, Thesleff I. The life history of an embryonic signaling center: BMP-4 induces p21 and is associated with apoptosis in the mouse tooth enamel knot. *Development*. 1998 Jan;125(2):161-9.

Jernvall J, Kettunen P, Karanova I, Martin LB, Thesleff I. Evidence for the role of the enamel knot as a control center in mammalian tooth cusp formation: non-dividing cells express growth stimulating Fgf-4 gene. *Int J Dev Biol*. 1994 Sep;38(3):463-9.

Jernvall J; Thesleff I. Reiterative signaling and patterning during mammalian tooth morphogenesis. *Mech Dev*. 2000 Mar 15;92(1):19-29. Review.

Jorgenson RJ. Clinician's view of hypodontia. *J Am Dental Assoc* 1980;101(2):283-6.

Jumlongras D, Bei M, Stimson JM, Wang WF, DePalma SR, Seidman CE, Felbor U, Maas R, Seidman JG, Olsen BR. A nonsense mutation in MSX1 causes Witkop syndrome. *Am J Hum Genet*. 2001 Jul;69(1):67-74. Epub 2001 May 16.

Kapadia H, Frazier-Bowers S, Ogawa T, D'Souza RN. Molecular characterization of a novel PAX9 missense mutation causing posterior tooth agenesis. *Eur J Hum Genet.* 2006 Apr;14(4):403-9.

Katchburian E e Arana V. *Histologia e Embriologia Oral: Texto – Atlas – Correlações Clínicas.* 1ª Edição. Medicina Panamericana Editora do Brasil Ltda. 1999. São Paulo. Brasil. Capítulo 6. Páginas 153-179.

Kau CH, Hunter ML, Lewis B, Knox J. Tooth agenesis: a report of missing molars in two generations. *Int J Paediatr Dent.* 2003 Sep;13(5):342-7.

Kavadia-Tsatala S, Sidiropoulou S, Kaklamanos EG, Chatziyanni. Tooth transpositions associated with dental anomalies and treatment management in a sample of orthodontic patients. *J Clin Pediatr Dent.* 2003 Fall;28(1):19-25.

Keizer D. Casuistische mededelingen dominant erfelijk ankyloglosson. *Nederl T Geneesk.* 1952(96):2203-5.

Kim JW, Simmer JP, Lin BP, Hu JC. Novel MSX1 frameshift causes autosomal-dominant oligodontia. *J Dent Res.* 2006 Mar;85(3):267-71.

Klockars T. Familial ankyloglossia (tongue-tie). *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2007 Aug;71(8):1321-4. Epub 2007 Jun 22.

Kotsomitis N, Dunne MP, Freer TJ. A genetic aetiology for some common dental anomalies: a pilot twin study. *Aust Orthod J*. 1996 Oct;14(3):172-8.

Kotsomitis N, Freer TJ. Inherited dental anomalies and abnormalities. *J Dent Child* 1997;405-8.

Kupietzky A, Botzer E. Ankyloglossia in the infant and young child: clinical suggestions for diagnosis and management. *Pediatr Dent*. 2005 Jan-Feb;27(1):40-6.

Lai PY, Seow WK. A controlled study of the association of various dental anomalies with hypodontia of permanent teeth. *Pediatr Dent* 1989;11:291-6.

Lammi L, Arte S, Somer M, Jarvinen H, Lahermo P, Thesleff I, Pirinen S, Nieminen P. Mutations in AXIN2 cause familial tooth agenesis and predispose to colorectal cancer. *Am J Hum Genet*. 2004 May;74(5):1043-50. Epub 2004 Mar 23.

Lavelle CL, Ashton EH, Flinn RM. Cusp pattern, tooth size and third molar agenesis in the human mandibular dentition. *Arch Oral Biol*. 1970 Mar;15(3):227-37.

Lidral AC, Reising BC. The role of MSX1 in human tooth agenesis. *J Dent Res*. 2002 Apr;81(4):274-8.

Lumsden AG. Spatial organization of the epithelium and the role of neural crest cells in the initiation of the mammalian tooth germ. *Development*. 1988;103 Suppl:155-69.

Magnusson TE. Prevalence of hypodontia and malformations of permanent teeth in Iceland. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1977 Jul;5(4):173-8.

Maklin M, Dummett CO, Weinberg R. A study of oligodontia in a sample of New Orleans children. *ASDC J Dent Child.* 1979 Nov-Dec;46(6):478-82.

Marçano AC, Doudney K, Braybook C, Squires R, Patton MA, Lees MM, Lidral AC, Murray JC, Moore GE, Stanier P. *TBX22* mutations are a frequent causes of cleft palate. *J Med Genet.* 2004 Jan;41(1):68-74.

Markovic M. Hypodontia in twins. *Swed Dent J Suppl.* 1982;15:153-62.

Mattheeuws N, Dermaut L, Martens G. Has hypodontia increase in Caucasians during the 20<sup>th</sup> century? A meta-analysis. *Eur J of Orthod* 2004;26:99-103.

Meza RS. Radiographic assessment of congenitally missint teeth in orthodontic patients. *Int J Paediatr Dent* 2003; 13:112-6.

Miletich I, Sharpe PT. Normal and abnormal dental development. *Hum Mol Genet* 2003;12 Spec N° 1:R69-73.

Mina M, Kollar EJ. The induction of odontogenesis in non-dental mesenchyme combined with early murine mandibular arch epithelium. *Arch Oral Biol.* 1987;32(2):123-7.

Moore & Persaud. *Embriologia Clínica*. 5ª Edição. Editora Guanabara Koogan S. A. 1994. Rio de Janeiro. Brasil. Capítulo 20. Página 413.

Moore GE, Ivens A, Chamber J, Farrall M, Willianson R, Page DC, Bjornsson A, Arnason A, Jensson O. Linkage of an X-chromosome cleft palate gene. *Nature*. 1987 Mar 5-11;326(6108):91-2.

Morita H, Mazerbourg S, Bouley DM, Luo CW, Kawamura K., Kuwabara, Y., Baribault H., Tian, H., Hsueh A.J.W. Neonatal lethality of LGR5 null mice is associated with ankyloglossia and gastrointestinal distension. *Mol Cell Biol*. 2004 Nov;24(22):9736-43.

Mostowska A, Biedziak B, Jagodzinski PP. Axis inhibition protein 2 (AXIN2) polymorphisms may be a risk factor for selective tooth agenesis. *J Hum Genet*. 2006b;51(3):262-6.

Mostowska A, Kobiakal A, Biedziak B, Trzeciak WH. A novel mutation in PAX9 causes familial form of molar oligodontia. *Eur J Hum Genet*. 2006a Feb;14(2):173-9.

Mostowska A, Kobiakal A, Biedziak B, Trzeciak WH. Novel mutation in the paired box sequence of PAX9 gene in a sporadic form of oligodontia. *Eur J Oral Sci*. 2003 Jun;111(3):272-6.

Müller TP, Hill IN, Peterson AC, Blayney JR. A survey of congenitally missing permanent teeth. *J Am Dent Assoc* 1970 Jul;81:101-7.

Murray JC. Gene/environment causes of cleft lip and/or palate. *Clin Genet*. 2002 Apr;61(4):248-56. Review.

Nanci A. Ten Cate's Oral Histology – Development, Structure, and Function – 6ª Edição. Mosby. 2003. St. Louis Missouri. EUA. Páginas 79-95.

Nieminen P, Arte S, Pirinen S, Peltonen L, Thesleff I. Gene defect in hypodontia: exclusion of MSX1 and MSX2 as candidate genes. Hum Genet. 1995 Sep;96(3):305-8.

Nikiforuk G; Fraser D. Chemical determinants of enamel hypoplasia in children with disorders of calcium and phosphate homeostasis. J Dent Res, 1979;58:1014-5.

Nikiforuk, G; Fraser, D. The etiology of enamel hypoplasia: a unifying concept. J Pediatr 1981; 98: 888-893.

Ogawa T, Kapadia H, Wang B, D'Souza RN. Studies on Pax9-Msx1 protein interactions. Arch Oral Biol. 2005 Feb;50(2):141-5. Epub 2005 Jan 28.

OMIM. Online Mendelian Inheritance in Man.

Peck S, Peck L, Kataja M. Mandibular lateral incisor – canine transposition, concomitant dental anomalies, and genetic control. Angle Orthod 1998;68:(5):455-66.

Peck S, Peck L, Kataja M. Site-specificity of tooth agenesis in subjects with maxillary canine malpositions. Angle Orthod. 1996;66(6):473-6.

Peres RCR, Scarel-Caminaga RM, Santo ARE, Line SRP Association between PAX-9 promoter polymorphisms and hypodontia in humans. Archives of Oral Biology 2005;50: 861-871.

Pinheiro M, Freire Maia N. Ectodermal dysplasias: a clinical classification and a causal review. *Am J Med Genet.* 1994 Nov 1;53(2):153-62. Review.

Rolling S. Hypodontia of permanent teeth in Danish schoolchildren. *Scand J Res* 1980;88:365-9.

Ruch JV, Lesot H, Bègue-Kirn C. Odontoblast differentiation. *Int J Dev Biol.* 1995 Feb;39(1):51-68. Review.

Ruch JV. Tooth crown morphogenesis and cytodifferentiations: candid questions and critical comments. *Connect Tissue Res.* 1995a;32(1-4):1-8. Review.

Rushton MA. Effects of radioum on the dentition. *Am J Orthod* 1947;33:828-830.

Satokata I, Maas R. Msx1 deficient mice exhibit cleft palate and abnormalities of craniofacial and tooth development. *Nat Genet.* 1994 Apr;6(4):348-56.

Scarel RM, Trevilatto PC, Di Hipólito O Jr, Camargo LE, Line SR. Absence of mutations in the homeodomain of the MSX1 gene in patients with hypodontia. *Am J Med Genet.* 2000 Jun 19;92(5):346-9.

Schalk-van der Weide Y, Steen WH, Beemer FA, Bosman F. Reductions in size and left-right asymmetry of teeth in human oligodontia. *Arch Oral Biol.* 1994 Nov;39(11):935-9.

Schalk-van der Weide Y, Steen WH, Bosman F. Taurodontism and length of teeth in patients with oligodontia. *J Oral Rehabil.* 1993 Jul;20(4):401-12.

Scheinman, S. J. Nephrolithiasis. *Semin Nephrol.* 1999.19:381-8.

Segura JJ, Jiménez-Rubio A. Concomitant hypohyperdontia: simultaneous occurrence of a mesiodens and agenesis of a maxillary lateral incisor. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998 Oct;86(4):473-5.

Seifi M, Kazemi B, Golkar P. The role of MSX1 in tooth agenesis in Iranians. *Int J Paediatr Dent.* 2007 Jul;17(4):254-8.

Seow WK, Lai PY. Association of taurodontism with hypodontia: a controlled study. *Pediatr Dent* 1989;11(3):214-18.

Seow WK. Clinical diagnosis of enamel defects: Pitfalls and practical guidelines. *Int Dent J.* 1997 Jun;47(3):173-82. Review.

Shapira Y, Kuftinec MM. Maxillary tooth transpositions: Characteristic features and accompanying dental anomalies. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2001;119(2):127-34.

Silverman NE, Ackerman JL. Oligodontia: a study of its prevalence and variation in 4032 children. *ASDC J Dent Child.* 1979 Nov-Dec;46(6):470-7.

Small BW, Murray JJ. Enamel opacities: prevalence, classifications and aetiological considerations. *J Dent.* 1978 Mar;6(1):33-42.

Stechman MJ, Loh NY, Thakker RV. Genetics of hypercalciuric nephrolithiasis (renal stone disease). *Ann N Y Acad Sci.* 2007 Sep 13.

Stockton DW, Das P, Goldenberg M, D'Souza RN, Patel PI. Mutation of PAX9 is associated with oligodontia. *Nat Genet.* 2000 Jan;24(1):18-9.

Stritzel F, Symons AL, Gage JP. Agenesis of the second premolar in males and females: distribution, number and sites affected. *J Clin Pediatr Dent.* 1990 Fall;15(1):39-41.

Suarez BK, Spence MA. The genetics of hypodontia. *J Dent Res.* 1974 Jul-Aug;53(4):781-5.

Suckling GW. Developmental defects of enamel--historical and present-day perspectives of their pathogenesis. *Adv Dent Res.* 1989 Sep;3(2):87-94. Review.

Suckling GW, Brown RH, Herbison GP. The prevalence of developmental defects of enamel in 696 nine-year-old New Zealand children participating in a health and development study. *Community Dent Health.* 1985 Dec;2(4):303-13.

Svinhufvud E, Myllärniemi S, Norio R. Dominant inheritance of tooth malpositions and their association to hypodontia. *Clin Genet.* 1988 Dec;34(6):373-81.

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

Tarpey P, Pemberton TJ, Sockton DW, Das P, Ninis V, Edkins S, Futreal PA, Wooster R, Kamath S, Nayak R, Stratton MR, Patel PI. A novel Gln358Glu mutation in ectodysplasin A associated with X-linked dominant incisor hypodontia. *Am J Med Genet A*. 2007 Feb 15;143(4):390-4.

Thesleff I, Nieminen P. Tooth morphogenesis and cell differentiation. *Curr Opin Cell Biol*. 1996 Dec;8(6):844-50. Review.

Thesleff I, Vaahtokari A, Kettunen P, Aberg T. Epithelial-mesenchymal signaling during tooth development. *Connect Tissue Res*. 1995a;32(1-4):9-15. Review.

Thesleff I, Vaahtokari A, Partanen AM. Regulation of organogenesis. Common molecular mechanisms regulating the development of teeth and other organs. *Int J Dev Biol*. 1995b Feb;39(1):35-50. Review.

Thesleff I. Epithelial-mesenchymal signaling regulating tooth morphogenesis. *J Cell Sci*. 2003 May 1;116(Pt9):1647-8.

Thesleff I. Genetic basis of tooth development and dental defects. *Acta Odontol Scand*. 2000 Oct;58(5):191-4. Review.

Thesleff I. The genetic basis of tooth development and dental defects. *Am J Med Genet A*. 2006 Dec 1;140(23):2530-5. Review.

Thesleff I; Sharpe P. Signalling networks regulating dental development. *Mech Dev.* 1997 Oct;67(2):111-23. Review.

Thomas HF. Root formation. *Int J Dev Biol.* 1995 Feb;39(1):231-7. Review.

Thongudomporn, U, Freer TJ. Prevalence of dental anomalies in orthodontic patients. *Aust Dent J* 1998;43:(6):395-98.

Tucker AS, Al Khamis A, Sharpe PT . Interactions between Bmp-4 and Msx-1 act to restrict gene expression to odontogenic mesenchyme. *Dev Dyn.* 1998 Aug;212(4):533-9.

Tummers M. To the root of the stem cell problem. The evolutionary importance of the epithelial stem cell niche during tooth development. Dissertation. Institute of Biotechnology, University of Helsinki 2004.

Vaathokari A, Aberg T, Jernvall J, Keränen S, Thesleff I. The enamel knot as a signaling center in the developing mouse tooth. *Mech Dev.* 1996 Jan;54(1):39-43.

Vainio S, Karavanova I, Jowett A, Thesleff I. Identification of BMP-4 as a signal mediating secondary induction between epithelial and mesenchymal tissues during early tooth development. *Cell.* 1993 Oct 8;75(1):45-58.

Vastardis H. The genetics of human tooth agenesis: New discoveries for understanding dental anomalies. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2000;117:(6):650-5.

Vastardis H, Karimbux N, Guthua S, Seidman JG, Seidman CE. A human *MSX1* homeodomain missense mutation causes selective tooth agenesis. *Nat Genet* 1996;13(4):417-21.

Vieira AR, Meira R, Modesto A, Murray JC. *MSX1*, *PAX9*, and *TGFA* contribute to tooth agenesis in humans. *J Dent Res*. 2004 Sep;83(9):723-7.

Yamane A. Embryonic and postnatal development of masticatory and tongue muscles. *Cell Tissue Res*. 2005 Nov;322(2):183-9. Epub 2005 Nov 3. Review.

Yonezu T, Hayashi Y, Sasaki J, Machida Y. Prevalence of congenital dental anomalies of the deciduous dentition in Japanese children. *Bull Tokyo Dent Coll*. 1997 Feb;38(1):27-32.

Zhu JF, Crevoisier R, Henry RJ. Congenitally missing permanent lateral incisor in conjunction with a supernumerary tooth: case report. *Pediatric Dent*. 1996b Jan-Feb;18(1):64-6.

Zhu JF, Marcushamer M, King DL, Henry RJ. Supernumerary and congenitally absent teeth: a literature review. *J Clin Pediatr Dent*. 1996a Winter;20(2):87-95. Review.

## ANEXO I



MINISTÉRIO DA SAÚDE  
Conselho Nacional de Saúde  
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

## PARECER Nº 1440/2001

Registro CONEP = 3120, este nº deverá ser citado nas correspondências referentes a este projeto

Protocolo CEP = 040/2001

Processo nº 25000.125975/2001-60

Projeto de Pesquisa: *Estudo sobre Genes Responsáveis de Ameiogenese imperfeita Dentinogênese imperfeita e Anomalias Dentárias de Número*

Pesquisador Responsável: Dra. Ana Carolina Acevedo Poppe

Instituição: FCS / Universidade de Brasília / UNB

Área Temática Especial : Genética Humana

Pesquisa com cooperação estrangeira

Ao se proceder a análise do protocolo em questão cabem as seguintes considerações:

a) as informações enviadas atendem de modo geral aos aspectos fundamentais das Resoluções CNS 196/96 e 292/99 sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos.

b) o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa – CEP da instituição supracitada.

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 196/96, manifesta – se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto, com a seguinte recomendação a ser acompanhada pelo CEP :

- Acrescentar o compromisso, por parte do Laboratório da Universidade do Texas – USA, de utilização do material biológico apenas para o projeto em pauta

Situação : Projeto aprovado com recomendação

Brasília, 22 de novembro de 2001

WILLIAM SAAD HOSSNE  
Coordenador da CONEP-MS

## ANEXO II

### Termo de consentimento livre e esclarecido, pós-informação

O Sr.(a) \_\_\_\_\_ declara ter lido e ouvido o presente termo de responsabilidades que lhe informa estar ciente do seguinte:

- a) Que pelo presente instrumento concorda em participar de pesquisa com o objetivo de determinar o diagnóstico das doenças hereditárias Amelogênese Imperfeita, Dentinogênese Imperfeita e Anomalias Dentárias de número que são alterações que podem afetar vários membros da sua família e que afetam a formação dos dentes e os tecidos que-os formam, o esmalte e a dentina.
- b) Que esse exame será realizado no Hospital Universitário de Brasília (HUB), Universidade de Brasília.
- c) Que esta participação implicará, na retirada de aproximadamente 20 ml de sangue de uma das veias do antebraço. Este material será utilizado com fins de pesquisa e diagnóstico e será usado para isolar o DNA que é o material genético de suas células.
- d) Que ao paciente será garantido o acesso aos resultados de seus exames.
- e) Que este procedimento é método de diagnóstico utilizado em Medicina, que implica em risco menor para a saúde, podendo porém provocar desconforto passageiro.
- f) Que a participação neste estudo não beneficiará diretamente o paciente, mas permitirá aprofundar os conhecimentos sobre as doenças acima referidas, aperfeiçoando dessa forma seu diagnóstico e tratamento.
- g) Que o sangue coletado será preservado e utilizado com fins exclusivos de pesquisa mantendo sigilo sobre a fonte de suas células.
- h) Que os procedimentos de coleta serão sem custos para o paciente.
- i) Que os resultados do exame genético serão sigilosos. Caso o estudo seja publicado em revistas ou livros científicos a identidade do paciente não será revelada.
- j) Que será garantida ao paciente assistência odontológica continuada, na Clínica de Odontologia do Hospital Universitário de Brasília, ficando porém a seu critério a eventual procura por outro serviço ou profissional para orientação e tratamento.
- k) Que a recusa do paciente em participar da presente pesquisa não implicará em prejuízo presente ou futuro na prestação de assistência profissional pelas equipes médicas do Hospital Universitário de Brasília, ficando também ressaltado que, mesmo após a assinatura do presente termo de consentimento ficará livre para abandonar a pesquisa a qualquer momento.
- l) Que a responsável pela pesquisa será a Dra. Ana Carolina Acevedo-Poppe que poderá ser contactada no HUB no telefone 061 448 5257 e no celular 061 9979 5020.

Brasília, \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Paciente

\_\_\_\_\_  
Responsável pela pesquisa

## ANEXO III

FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
 FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
 DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGIA  
 HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA – HUB

### FICHA CLÍNICA

#### Anomalias Dentárias

Data : \_\_\_\_\_  
 N° do Prontuário: \_\_\_\_\_  
 Responsável pelo exame: \_\_\_\_\_  
 Hipótese Diagnóstica: \_\_\_\_\_

#### Identificação

Nome: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_  
 Cor: \_\_\_\_\_ Nasc.: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ Local nasc.: \_\_\_\_\_ Estado civil: \_\_\_\_\_  
 Atividade profissional: \_\_\_\_\_  
 Pai: \_\_\_\_\_  
 Mãe: \_\_\_\_\_  
 Endereço residencial: \_\_\_\_\_  
 Cidade: \_\_\_\_\_ CEP: \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_ Telefone: \_\_\_\_\_  
 Acompanhante: \_\_\_\_\_ Parentesco: \_\_\_\_\_

#### Anamnese

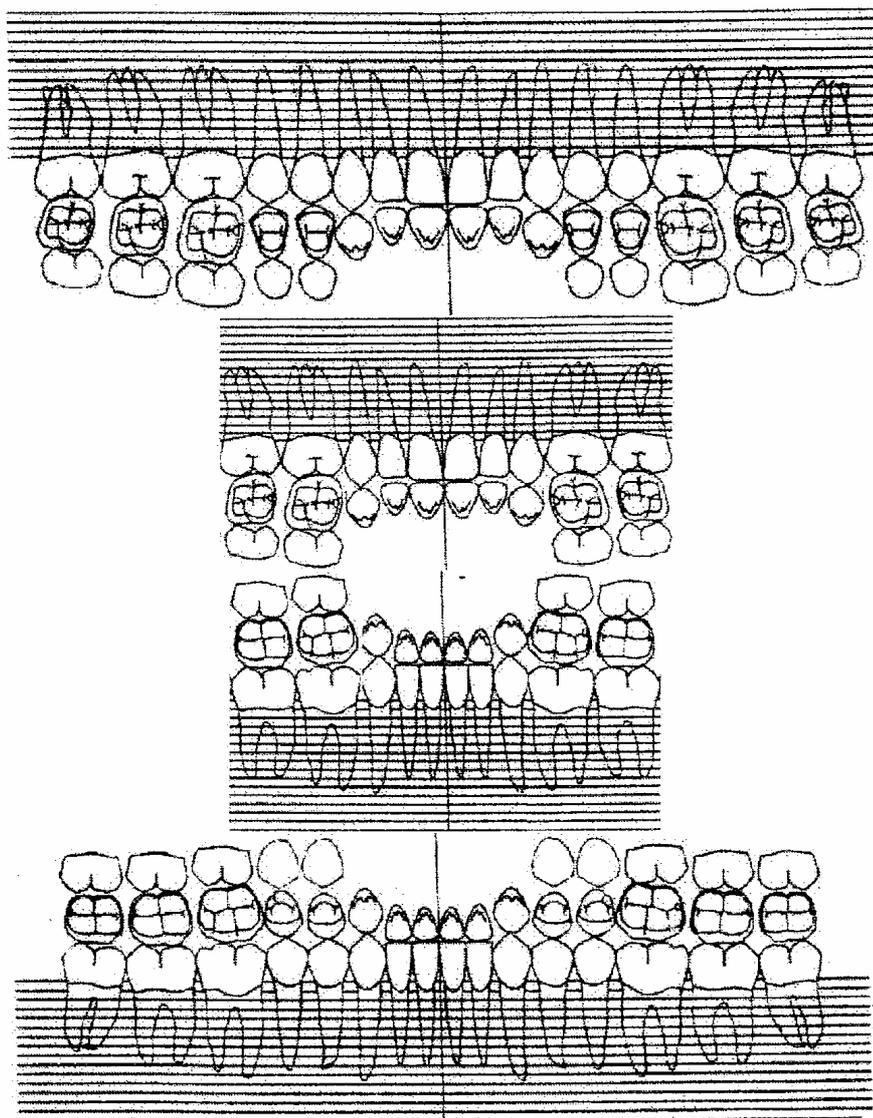
Antecedentes Pré-natais: \_\_\_\_\_  
 Antecedentes Neonatais: \_\_\_\_\_  
 Infância: \_\_\_\_\_  
 Medicamentos na infância? \_\_\_\_\_ Qual? \_\_\_\_\_ Quanto tempo? \_\_\_\_\_  
 Alguém da família apresenta alguma alteração dentária semelhante? \_\_\_\_\_ Parentesco \_\_\_\_\_  
 Tem alguma alteração de cabelos e unhas? \_\_\_\_\_

#### Hábitos de Higiene Oral e Exposição ao Flúor

Água de abastecimento: Tratada? \_\_\_\_\_  
 Local de moradia de 0-6 anos \_\_\_\_\_ 6-12 anos \_\_\_\_\_  
 Início da escovação: \_\_\_\_\_ Sem pasta: de \_\_\_\_ anos à \_\_\_\_ anos Com pasta: de \_\_\_\_ anos à \_\_\_\_ anos. Qual? \_\_\_\_\_ Qual frequência? \_\_\_\_\_  
 Ingestão de pasta? \_\_\_\_\_  
 Aplicação de flúor tópico na escola/ dentista? \_\_\_\_\_  
 Bochecho com flúor? \_\_\_\_\_  
 Suplementação vitamínica? \_\_\_\_\_  
 Outras fontes: \_\_\_\_\_

#### Exame Clínico:

Fotos clínicas: \_\_\_\_\_  
 Radiografias: \_\_\_\_\_  
 Moldagens: \_\_\_\_\_  
 Sorologias: \_\_\_\_\_  
 Análise genealógica e marcadores genéticos: \_\_\_\_\_



Marque os problemas dentários de acordo com a codificação adotada:

Códigos:

X azul: dente extraído

X vermelho: dente a ser extraído

Cárie: desenho preenchido em vermelho

Mancha branca :escrever em verde MB

Alterações de cor: de acordo com a tabela Vitta

Hipoplasia :desenho da hipoplasia em pretoto

Opacidades:

a) Restrita: contorno do desenho em verde

b) Difusa: desenho preenchido em verde

Achados clínicos e radiográficos: \_\_\_\_\_

20

---



---



---



---



---

