

RAQUEL RIBEIRO GOMES

MANIFESTAÇÕES BUCAIS EM INDIVÍDUOS COM OLIGODONTIA E SEUS
FAMILIARES DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA.

BRASÍLIA

2008

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

RAQUEL RIBEIRO GOMES

**MANIFESTAÇÕES BUCAIS EM INDIVÍDUOS COM OLIGODONTIA E SEUS
FAMILIARES DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA.**

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^a. DR^a. **Ana Carolina Acevedo-Poppe**

BRASÍLIA

2008

AGRADECIMENTOS

A Deus.

A minha família: meus pais, Abadio Gomes Dias e Aldenoura Dias Ribeiro, por seu amor incondicional, apoio e incentivo; meus irmãos, Rúbia e Olímpio Ribeiro Gomes, minha cunhada Rhúbia da Costa Chaves Ribeiro e meu sobrinho amado Lucas Ribeiro Chaves, pela inspiração e motivação.

Ao Felipe Ferreira Costa, companheiro de todas as horas, pela ajuda e compreensão.

À Janaína Aparecida Calaça da Fonseca Araújo, querida amiga, pela presença constante e auxílio durante minha vida acadêmica e em todas as etapas do desenvolvimento deste trabalho.

À prof^a Dr^a Ana Carolina Acevedo-Poppe, pela orientação e parceria durante a realização deste estudo, e pelos conhecimentos transmitidos. E também pela admiração, carinho e respeito que me inspira.

À prof^a Dr^a Lílian Marly de Paula, pela co-orientação deste estudo e pelos preciosos conselhos e considerações ao longo da minha formação acadêmica.

À prof^a Dr^a Heliana Dantas Mestrinho, por cada desafio e pelas palavras de incentivo.

Aos professores e funcionários da Universidade de Brasília que colaboraram para a realização deste trabalho. Em particular à prof^a Dr^a Íris Ferrari e à prof^a Dr^a Mara Costa Córdoba.

Aos colegas da Clínica de Atendimento a Pacientes Portadores de Anomalias Dentárias da Divisão de Odontologia do Hospital Universitário de Brasília. Em especial a Adriana de Fátima Freitas; a Andréia Batista pela alegre convivência; a André Ferreira Leite, pela ajuda com as radiografias, confecção das pranchas e análise estatística; a An Tien Li, pela ajuda com as fotografias e elaboração das pranchas; e a Paulo Márcio Yamaguti, por cada conselho e esclarecimento.

Aos pacientes deste estudo, pela confiança.

SUMÁRIO

LISTA DE ILUSTRAÇÕES.....	vii
LISTA DE TABELAS.....	ix
LISTA SIGLAS DE ABREVIATURAS.....	x
RESUMO.....	xi
ABSTRACT.....	xii
INTRODUÇÃO.....	1
REVISÃO DA LITERATURA.....	3
AGENESIA DENTÁRIA.....	3
Definição.....	3
Diagnóstico.....	4
Prevalência.....	4
Classificação clínica.....	6
Hipodontia.....	6
Oligodontia.....	7
Anodontia.....	8
BASES MOLECULARES DA ODONTOGÊNESE E DA AGENESIA DENTÁRIA.....	8
Odontogênese.....	9
Agensia Dentária.....	13

ANOMALIAS DENTÁRIAS ASSOCIADAS À AGENESIA DENTÁRIA.....	17
Retenção prolongada e infra-oclusão de dentes decíduos.....	17
Redução no tamanho dos dentes e dentes conóides.....	18
Taurodontia.....	19
Dentes supranumerários.....	20
Erupção ectópica.....	20
Rotação de incisivos laterais superiores e pré-molares.....	21
Defeitos de desenvolvimento do esmalte.....	21
IMPLICAÇÕES CLÍNICAS DA AGENESIA DENTÁRIA.....	22
OBJETIVOS.....	23
OBJETIVO GERAL.....	23
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	23
METODOLOGIA.....	24
Pacientes.....	24
Métodos.....	24
Diagnóstico da agenesia dentária.....	25
História familiar.....	26
Diagnóstico de outras anomalias dentárias.....	26

RESULTADOS.....	28
FAMÍLIAS COM OLIGODONTIA E MALFORMAÇÕES CARDÍACAS CONGÊNITAS.....	30
Família I	30
Família II.....	35
FAMÍLIA COM AGENESIA DENTÁRIA E CÂNCER CÓLON-RETAL.....	39
Família III	39
FAMÍLIAS COM AGENESIA DENTÁRIA E DENTES SUPRANUMERÁRIOS.....	45
Família IV.....	45
Família V.....	51
FAMÍLIA COM AGENESIA DENTÁRIA E TAURODONTIA.....	55
Família VI	55
CASO ESPORÁDICO DE OLIGODONTIA.....	59
Família VII	59
DISCUSSÃO.....	62
CONCLUSÃO.....	71
REFERÊNCIAS	72
ANEXOS.....	89

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 - Sinalização no desenvolvimento dentário.....	10
FIGURA 2 - Distribuição dos dentes permanentes afetados por agenesia nos familiares examinados da família I.....	34
FIGURA 3 - Heredograma da família I.....	35
FIGURA 4 - Alterações de número na dentição permanente dos indivíduos examinados da família II.....	39
FIGURA 5 - Heredograma da família II.....	39
FIGURA 6 - Alterações de número na dentição permanente dos indivíduos examinados da família III.....	42
FIGURA 7 - Heredograma da família III.....	43
FIGURA 8 - Alterações de número na dentição permanente dos indivíduos examinados da família IV.....	48
FIGURA 9 - Heredograma da família IV.....	49
FIGURA 10 - Alterações de número na dentição permanente dos indivíduos examinados da família V.....	54
FIGURA 11 - Heredograma da família V.....	55
FIGURA 12 - Alterações de número na dentição permanente dos indivíduos examinados da família VI.....	59
FIGURA 13 - Heredograma da família VI.....	60
FIGURA 14 - Alterações de número da dentição permanente do caso-índice.....	61
FIGURA 15 - Heredograma da família VII.....	61

PRANCHA I - Características clínicas e radiográficas do caso-índice da família I.....	31
PRANCHA II - Radiografias panorâmicas de indivíduos da família I.....	32
PRANCHA III - Características clínicas e radiográficas do caso-índice da família II.....	36
PRANCHA IV - Radiografias panorâmicas dos indivíduos examinados da família II.....	37
PRANCHA V - Características clínicas e radiográficas do caso-índice da família III.....	40
PRANCHA VI - Características clínicas e radiográficas de indivíduos da família III.....	43
PRANCHA VII - Radiografias panorâmicas de indivíduos com agenesia dentária da família III.....	44
PRANCHA VIII - Características clínicas e radiográficas do caso-índice da família IV.....	46
PRANCHA IX - Radiografias panorâmicas dos indivíduos com hipodontia da família IV.....	49
PRANCHA X - Características clínicas e radiográficas da prima do caso-índice da família IV com dente supranumerário.....	50
PRANCHA XI - Características clínicas e radiográficas do caso-índice da família V.....	52
PRANCHA XII - Características clínicas e radiográficas do caso-índice da família VI.....	56
PRANCHA XIII - Radiografias panorâmicas dos indivíduos com hipodontia da família VI.....	57
PRANCHA XIV - Características clínicas e radiográficas do caso-índice (III:1) da família VII.....	61

LISTA DE TABELAS:

TABELA 1 - Estudos de mutações identificadas nos genes PAX9, MSX1 e AXIN2 em famílias com oligodontia não associada a síndromes ou a fissuras lábio-palatinas.....	15
TABELA 2 - Estudos publicados de famílias com agenesia dentária não associada a síndromes que não identificaram mutações nos genes candidatos.....	16
TABELA 3 - Distribuição dos indivíduos examinados afetados e não-afetados por agenesia dentária, por gênero, nas famílias.....	28
TABELA 4 - Características gerais, modo de herança da agenesia dentária e anomalias dentárias observadas nas famílias dos pacientes com diagnóstico de oligodontia.....	29
TABELA 5 - Alterações do desenvolvimento dentário observados nos indivíduos examinados da família I.....	33
TABELA 6 - Alterações do desenvolvimento dentário observados nos indivíduos examinados da família II.....	39
TABELA 7 - Alterações de número na dentição permanente dos indivíduos examinados da família III.....	45
TABELA 8 - Alterações do desenvolvimento dentário observados nos indivíduos examinados da família IV.....	51
TABELA 9 - Alterações do desenvolvimento dentário observados nos indivíduos examinados da família V.....	54
TABELA 10 - Alterações do desenvolvimento dentário observados na família VI.....	58

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AD = Autossômica dominante

AXIN2 = *Axis inhibition protein 2*

BMP = *Bone morphogenetic protein*

DDE = Defeitos de desenvolvimento do esmalte

del = deleção

dup = duplicação

FGF = *Fibroblastic growth factor*

FGFR1 = *Fibroblastic growth factor receptor 1*

HUB = Hospital Universitário de Brasília

ins = inserção

IRF6 = *Interferon regulatory factor 6*

Lef1 = *Lymphoid enhancer-binding factor 1*

MnI2C = *Mandibular lateral incisor-canine transposition*

MSX1 = *Muscle segment homeobox1* (Fator de transcrição homeobox)

MxCP1 = *Maxilar canine-first premolar transposition*

NFI = *Nuclear Factor 1*

OMIM = *Online Mendelian Inheritance in Man*

PAX9 = *Paired-box transcription factor*

PDC = *Palatal canine displacement*

RUNX2 = *Runt-related transcription factor 2*

Shh = *Sonic Hedgehog*

TGFA = *Transforming growth factor α*

Wnt = *Wingless*

RESUMO

A agenesia dentária é a ausência de formação de dentes decíduos e/ou permanentes em decorrência de distúrbios na odontogênese. É uma condição clinicamente heterogênea, que pode afetar várias combinações de dentes e estar associada a outras anomalias do desenvolvimento dentário. Clinicamente, a agenesia dentária pode ser classificada em hipodontia, oligodontia ou anodontia com base no número de dentes ausentes; e pode ocorrer como um caso esporádico ou como um traço familiar. A oligodontia se caracteriza pela ausência congênita de mais de seis dentes, excluindo os terceiros molares. O objetivo deste estudo foi descrever as manifestações bucais em indivíduos com oligodontia e seus familiares na Clínica de Atendimento a Pacientes Portadores de Anomalias Dentárias do Hospital Universitário de Brasília (HUB). Todos os indivíduos foram submetidos a exame clínico e exames complementares com a finalidade de diagnosticar a presença de agenesia dentária, de definir o modo de herança nas famílias e de diagnosticar a presença de outras alterações do desenvolvimento dentário. Nas sete famílias estudadas, os indivíduos com agenesia dentária exibiram variabilidade com relação ao número, à localização e à simetria dos dentes afetados, tanto entre as famílias quanto entre os indivíduos de uma mesma família. Foi possível sugerir um modo de herança autossômico dominante da agenesia dentária, com expressividade variável em cinco famílias. Em duas famílias não foi possível sugerir o modo de herança. A presença de outras anomalias do desenvolvimento dentário foi observada nas famílias deste estudo: retenção de dentes decíduos, dentes conóides, taurodontia, dentes supranumerários, erupção ectópica de caninos, rotação de pré-molares e defeitos de desenvolvimento do esmalte. Futuros estudos serão necessários para esclarecer a base molecular da agenesia dentária nestas famílias.

ABSTRACT

Tooth agenesis is the absence of formation of deciduous and/or permanent tooth resulting from disturbances in odontogenesis. Being a clinically heterogeneous condition, it may affect various tooth combinations and be associated with other dental anomalies. Clinically, dental agenesis may be classified as hypodontia, oligodontia or anodontia, based on the number of absent teeth; and may occur as an isolated or as a family trait. Oligodontia is defined as more than six missing teeth, excluding the third molars. The aim of this study was to describe buccal manifestations in individuals with oligodontia and their family members at the Dental Anomaly Clinic of the Brasília University Hospital (HUB). All individuals underwent clinical and complementary examinations in order to determine the presence of tooth agenesis, to define its inheritance mode, and to determine the presence of other dental anomalies. In the seven families studied, individuals with dental agenesis manifested variability with regard to the number, location and symmetry of the affected teeth, both between families as well as within the same family. It was possible to suggest an autosomal dominant mode of inheritance of tooth agenesis with variable expressivity in five families. In two families, it was not possible to suggest the type of inheritance. Other dental development anomalies were observed in the families studied: deciduous tooth retention, peg-shaped teeth, taurodontia, supernumerary teeth, ectopic eruption of canines, premolar rotation, and enamel development defects. Further research is necessary to better understand the molecular base of dental agenesis in these families.

INTRODUÇÃO

A agenesia dentária é a ausência de formação de dentes decíduos e/ou permanentes em decorrência de distúrbios na odontogênese (Symons *et al.*, 1993; Cameron e Sampson, 1996; Vastardis, 2000; Frazier-Bowers *et al.*, 2002). A odontogênese é um processo complexo mediado por interações epitélio-ectomesenquimais seqüenciais e recíprocas, que está sob um estrito controle genético responsável por determinar a posição, o número, a forma e o tamanho dos dentes (Miletich e Sharpe, 2003; Thesleff, 2003). Foram identificados cerca de 300 genes que são expressos durante a odontogênese (<http://bite-it.helsinki.fi/>). Alterações em qualquer um destes genes podem potencialmente resultar em falhas na odontogênese, tendo como conseqüência a agenesia dentária (Thesleff, 2003; Thesleff, 2006).

A agenesia dentária é uma condição clinicamente heterogênea, que pode afetar várias combinações de dentes e estar associada a outras anomalias do desenvolvimento dentário. Também pode ocorrer em associação com fissuras lábio-palatinas e/ou síndromes (Vieira, 2003). Clinicamente, a agenesia dentária tanto sindrômica quanto não-sindrômica pode ser classificada em hipodontia, oligodontia ou anodontia com base no número de dentes ausentes e pode ocorrer como um caso esporádico ou, mais comumente, como um traço familiar (Cobourne, 2007).

A patogênese da agenesia dentária ainda não está totalmente esclarecida, mas sabe-se que tem um importante componente hereditário (Brook e Ekanayake, 1980; Kau *et al.*, 2003; Kapadia, 2007). Embora possa eventualmente ser causada por fatores ambientais, na maioria dos casos a agenesia dentária tem uma base genética (Grahnen, 1956; Van Der Weide *et al.*, 1992). Como uma condição isolada, estudos familiares demonstraram que a agenesia dentária é herdada como um traço autossômico dominante com expressividade

variável e penetrância incompleta ou completa, mas alguns autores sugeriram um modo de herança autossômico recessivo (Witkop, 1987; Pirinem *et al.*, 2001). Uma etiologia poligênica com influência de fatores ambientais também foi sugerida (Brook e Ekanayake, 1980; Brook, 1984; Van der Weide *et al.*, 1992; Peck *et al.*, 1993; Scarel *et al.* 2000). Estudos demonstraram a associação da agenesia dentária com outras anomalias do desenvolvimento dentário e alguns destes estudos propõem que estas anomalias associadas são controladas por mecanismos genéticos similares (Bacetti, 1998; Peck *et al.*, 1998; Peck *et al.*, 2002; Camilleri, 2005).

A agenesia dentária impõe significantes dificuldades funcionais, psico-sociais e financeiras aos indivíduos que apresentam esta condição (Stimson *et al.*, 1997; Wagenberg e Spritzer, 1998; Kapadia *et al.*, 2007; Worsaae *et al.*, 2007). O diagnóstico precoce, medidas preventivas ou interceptativas e opções de tratamento geralmente são limitados (Kapadia *et al.*, 2007). O tratamento odontológico é importante uma vez que a saúde bucal é fundamental para uma alimentação e fala adequadas, assim como para a aparência facial e o desenvolvimento emocional do indivíduo (Stimson *et al.*, 1997).

O objetivo deste estudo foi descrever as manifestações bucais em indivíduos com oligodontia e seus familiares na Clínica de Atendimento a Pacientes Portadores de Anomalias Dentárias do Hospital Universitário de Brasília. O conhecimento das manifestações bucais associadas à agenesia dentária favorece uma abordagem apropriada na terapêutica possível de ser oferecida aos indivíduos com esta condição. Também auxilia na determinação do seu modo de herança, favorecendo o aconselhamento genético das famílias por ela acometidas. Uma caracterização detalhada, não apenas das manifestações bucais, mas também das características faciais e sistêmicas associadas é necessária para propiciar avanços na pesquisa das possíveis mutações envolvidas.

REVISÃO DA LITERATURA

AGENESIA DENTÁRIA

Definição

A agenesia dentária é a ausência de formação do germe de dentes decíduos e/ou permanentes em decorrência de distúrbios no processo de odontogênese, resultando em um número reduzido de dentes (Symons *et al.*, 1993; Cameron e Sampson, 1996; Vastardis, 2000; Frazier-Bowers *et al.*, 2002). A dentição humana consiste de 20 dentes decíduos, sendo dois incisivos, um canino e dois molares em cada quadrante, e de 32 dentes da dentição permanente, sendo dois incisivos, um canino, dois pré-molares e três molares em cada quadrante (D'Souza e Klein, 2007). A agenesia dentária é uma anomalia comum em humanos, sendo a mais freqüente anomalia dentária. É uma condição clinicamente heterogênea, que pode afetar várias combinações de dentes e estar associada a outras anomalias do desenvolvimento dentário. Pode ocorrer como uma condição isolada, associada a fissuras lábio-palatinas e também é descrita como uma característica em mais de 120 síndromes (Van der Weide *et al.*, 1994; Gorlin, 2001). Algumas das mais conhecidas destas síndromes são Displasia Ectodérmica, Síndrome de Kabuki, Síndrome de Rieger, Síndrome de Down (Trissomia do cromossomo 21) e Síndrome de Wolf-Hirschhorn (Arte, 2001). Tanto a forma sindrômica quanto a não-sindrômica da agenesia dentária pode ser esporádica ou familiar. A agenesia dentária familiar pode ser transmitida como uma condição autossômica dominante, autossômica recessiva ou ligada ao cromossomo X, mas também pode não mostrar um padrão claro de segregação (Kapadia *et al.*, 2007). Nas famílias com agenesia dentária, os indivíduos afetados freqüentemente exibem variabilidade com relação ao número, à localização e à simetria dos dentes envolvidos (Vieira, 2003).

Diagnóstico

Um dente é considerado congenitamente ausente se não erupcionou na cavidade bucal e não é visível em radiografia. O diagnóstico de agenesia dentária por inspeção clínica pode ser feito a partir dos três anos de idade para a dentição decídua e a partir dos 12 aos 14 anos para a permanente, excluindo os terceiros molares. O diagnóstico radiográfico para agenesia na dentição permanente pode ser feito mais precocemente, a partir dos seis anos de idade, se os terceiros molares não forem incluídos, uma vez que as coroas de todos os dentes permanentes, exceto os terceiros molares, geralmente estão completamente mineralizadas entre 5 e 7 anos de idade. A coroa dos terceiros molares geralmente começa sua mineralização entre 8 e 11 anos de idade (Arte, 2001).

Prevalência

A prevalência da agenesia de um ou mais dentes varia de acordo com o tipo de dentição observada (decídua ou permanente), com o grupo étnico e com o grupo de dentes considerado.

A dentição permanente é mais frequentemente afetada que a decídua (Vastadis, 2000). A prevalência na dentição decídua varia de 0,4% em populações europeias (Carvalho *et al.*, 1998) a 2,4% em crianças japonesas (Yonezu *et al.*, 1997). Na dentição permanente, diferentes prevalências foram relatadas, variando de 0,3% a 36,5%. Excluindo os terceiros molares, as prevalências variam de 2,2% a 10,1%. A amplitude de valores de prevalência observada nos estudos populacionais indica diferenças geográficas (Polder *et al.*, 2004). Em uma população brasileira, foi relatada uma prevalência de 24,37% da agenesia dentária, sendo de 20,39% para agenesia apenas de terceiros molares, 2,89% para agenesia de outros dentes associados aos terceiros molares e de 1,49% para agenesia de

outros dentes sem associação com agenesia de terceiros molares (Castilho *et al.*, 1990). Excluindo os terceiros molares, Ciamponi e Frassei (1999), observaram uma prevalência de 9,3% em outra amostra brasileira. Diferenças geográficas também são encontradas nas prevalências em amostras de pacientes sob tratamento ortodôntico (Thongudomporn e Freer, 1998; Meza, 2003; Endo *et al.*, 2006; Altug-Atac e Erdem, 2007).

Na dentição decídua, a região de incisivos é mais freqüentemente afetada (Daugaard-Jensen *et al.*, 1997; Yonezu *et al.*, 1997). Na dentição permanente os dentes mais freqüentemente ausentes são os terceiros molares (Lavelle *et al.*, 1970; Müller, 1970; Castilho *et al.*, 1990; Meza, 2003). Excluindo os terceiros molares, o segundo grupo de dentes mais freqüentemente afetados varia em diferentes populações. Vários trabalhos relatam que o grupo de dentes mais afetado por agenesia, excluindo os terceiros molares, são os segundos pré-molares (Rolling, 1980; Thongudomporn e Freer, 1998; Bäckman e Wahlin, 2001; Polder *et al.*, 2004; Mattheeuws *et al.*, 2004; Endo *et al.*, 2006). Outros autores encontraram que os incisivos laterais superiores são o grupo de dentes mais afetado por agenesia, excluindo os terceiros molares (Müller, 1970; Ciamponi e Frassei, 1999; Meza, 2003; Altug-Atac e Erdem, 2007). Em uma população oriental, os dentes mais freqüentemente ausentes excluindo os terceiros molares foram os incisivos centrais inferiores (Davis, 1987). A agenesia de caninos inferiores, primeiros e segundos molares e incisivos centrais superiores é considerada rara (Polder *et al.*, 2004).

A agenesia de um ou dois dentes é mais freqüentemente observada correspondendo de 58,7% a 88% dos casos de indivíduos afetados com agenesia (Haavikko, 1971; Rolling, 1980; Davis, 1987; Polder *et al.*, 2004; Endo *et al.*, 2006). Em cerca de 2% dos indivíduos com agenesia dentária, seis ou mais dentes são ausentes (Haavikko, 1971; Polder *et al.*, 2004).

Classificação clínica

Clinicamente, a agenesia dentária tanto sindrômica quanto não-sindrômica, esporádica ou familiar, pode ser classificada em hipodontia, oligodontia ou anodontia com base no número de dentes ausentes (Courbone, 2007). A agenesia de um a seis dentes, exceto os terceiros molares, é denominada hipodontia (Arte, 2001; Arte e Pirinen, 2003; Kapadia *et al.*, 2007). A agenesia de mais de seis dentes, exceto os terceiros molares, é denominada oligodontia (Shalk-van der Weide *et al.*, 1993; Shalk-van der Weide *et al.*, 1994; Shalk-van der Weide *et al.*, 1994; Shalk-van der Weide e Bosman, 1996). Se há completa ausência de desenvolvimento dos dentes, este caso extremo é conhecido como anodontia (Vastardis *et al.*, 1996; Arte, 2001; Arte e Pirinen, 2003). Alguns autores chamam de hipodontia severa ou hipodontia avançada os casos em que um indivíduo apresenta agenesia de quatro dentes ou mais, exceto os terceiros molares (Rune e Sarnas, 1974; Sarnas e Rune, 1983; Wong *et al.*, 2005; Endo *et al.*, 2006; Worsaae *et al.*, 2007).

HIPODONTIA

A hipodontia, ausência congênita de um até seis dentes permanentes, é a forma mais comum da agenesia dentária e corresponde à maioria dos estudos de prevalência publicados sobre esta anomalia, assim como à maioria dos estudos que investigaram a presença de associação entre a agenesia e outras anomalias do desenvolvimento dentário. Afeta mais o gênero feminino do que o masculino, mas sem diferença estatisticamente significativa (Grahnen, 1956; Haavikko, 1971; Magnusson, 1977; Lai e Seow, 1989; Thongudomporn e Freer, 1998; Mattheeuws *et al.*, 2004; Endo *et al.*, 2006; Altug-Atac e Erdem, 2007). Apenas alguns estudos relataram uma diferença estatisticamente significativa entre os gêneros (Brook, 1984; Bäckman e Wahlin, 2001; Polder *et al.*, 2004). A prevalência de dentes ausentes na arcada dentária superior (maxila) é comparável com a

da inferior (mandíbula), assim como do lado direito com o esquerdo, sem diferença estatisticamente significativa (Kirkham *et al.*, 2005).

OLIGODONTIA

A oligodontia é uma forma de expressão mais grave da agenesia dentária, com a ausência congênita de mais de seis dentes permanentes, exceto os terceiros molares (Van Der Weide *et al.*, 1992). Pode ocorrer de maneira isolada, sendo classificada como oligodontia não-sindrômica (OMIM 604625), ou pode ocorrer como parte de uma síndrome, sendo classificada como oligodontia síndrômica (Shalk-van der Weide *et al.*, 1994). Os indivíduos com oligodontia associada à síndrome apresentam, em média, um maior número de dentes ausentes do que aqueles com oligodontia não-sindrômica (Van Der Weide *et al.*, 1992). A oligodontia é considerada rara. Uma prevalência de 0,08% foi relatada em um estudo na Holanda (Shalck-Van Der Weide *et al.*, 1992), de 0,084% em dois estados noruegueses (Nordgarden *et al.*, 2002) e de 0,17% em um estudo na Dinamarca (Rolling e Poulsen, 2001). Polder *et al.* (2004) relataram uma prevalência de 0,14% de pacientes com agenesia de seis ou mais dentes em uma meta-análise baseada nos dados de 24 estudos realizados em populações européias, norte-americanas e australianas. Vastardis (2000) estimou uma prevalência de 0,25% e Worsaae *et al.* (2007), de 0,1 a 0,2%. Rolling e Poulsen (2001), combinando dados de seis estudos reportados em populações escandinavas, encontraram que a oligodontia ocorre em aproximadamente uma a três de cada mil crianças, que é mais freqüente em meninas do que em meninos, com diferença estatística significativa, e que dois em cada três dentes permanentes congenitamente ausentes são segundos pré-molares ou incisivos laterais. Os dentes mais freqüentemente ausentes, exceto os terceiros molares, são os segundos pré-molares, os incisivos laterais superiores e os incisivos centrais inferiores (Rolling e Poulsen, 2001). Os incisivos centrais

superiores e os primeiros molares inferiores permanentes são considerados os dentes mais estáveis, uma vez que raramente são afetados por agenesia dentária. Não há diferença estatisticamente significativa na distribuição de dentes ausentes entre maxila e mandíbula ou entre os lados direito e esquerdo (Van Der Weide *et al.*, 1992).

ANODONTIA

A anodontia ocorre como uma característica extrema de agenesia dentária, podendo ser observada em casos de Displasia Ectodérmica. A ausência congênita de todos os dentes sem a associação com alguma outra anomalia do desenvolvimento é extremamente rara (Gorlin *et al.*, 1980).

BASES MOLECULARES DA ODONTOGÊNESE E DA AGENESIA DENTÁRIA

A patogênese da agenesia dentária ainda não está totalmente esclarecida, mas sabe-se que tem um importante componente hereditário (Brook e Ekanayake, 1980; Kau *et al.*, 2003; Kapadia, 2007). Embora a agenesia dentária possa ser eventualmente causada por fatores ambientais, na maioria dos casos ela tem uma base genética (Grahnen, 1956; Van Der Weide *et al.*, 1992).

Atualmente, os estudos sobre a patogênese da agenesia dentária se baseiam na hipótese de que esta anomalia é uma condição geneticamente determinada. Nos últimos anos, numerosos estudos têm sido realizados com enfoque na identificação das moléculas implicadas nos mecanismos de sinalização celular durante a odontogênese. Células de origem epitelial e ectomesenquimal interagem durante a morfogênese dentária e tais interações constituem o mecanismo central da sua regulação. Alterações nas vias de sinalização podem resultar em anomalias dentárias.

Odontogênese

O conhecimento atual acerca da odontogênese baseia-se fundamentalmente no estudo da odontogênese em roedores, pois nestes mamíferos o desenvolvimento dentário tem sido caracterizado em muitos detalhes. A odontogênese nos roedores é uma ferramenta bastante útil para a compreensão dos mecanismos genéticos e moleculares nos mamíferos de modo geral, uma vez que os eventos iniciais do desenvolvimento dentário em mamíferos são muito similares (Miletich e Sharpe, 2003). Entretanto, quanto aos mecanismos biológicos envolvidos no desenvolvimento radicular, existem diferenças significativas entre as diferentes espécies e os dados não podem ser necessariamente extrapolados para modelos humanos (Thomas, 1995).

A odontogênese é um processo complexo mediado por interações epitélio-ectomesenquimais seqüenciais e recíprocas (Thesleff *et al.*, 1994; Thesleff e Nieminen, 1996; Jernvall e Thesleff, 2000; Thesleff *et al.*, 2001; Miletich e Sharpe, 2003; Thesleff, 2003). Está sob um estrito controle genético que determina a posição, o número, a forma e o tamanho dos dentes. Cerca de 300 genes que são expressos durante a odontogênese foram identificados (<http://bite-it.helsinki.fi/>). Várias moléculas sinalizadoras medeiam a comunicação celular durante a odontogênese. Numerosos fatores de transcrição, fatores de crescimento e seus receptores, assim como componentes da matriz extracelular foram envolvidos nas vias de sinalização que regulam as fases iniciais de desenvolvimento dentário. Os mesmos sinais são usados seqüencialmente ao longo da morfogênese da coroa e muitos sinais freqüentemente mostram co-expressão (Thesleff *et al.*, 1994; Jernvall e Thesleff, 2000; Thesleff, 2003; Thesleff, 2006). A figura 1 (Thesleff, 2003) resume os eventos iniciais e as moléculas sinalizadoras que medeiam as interações epitélio-ectomesenquimais da morfogênese da coroa dentária. Em teoria, alterações em qualquer

uma destas vias de sinalização podem resultar em falhas na odontogênese, tendo como consequência a agenesia dentária.

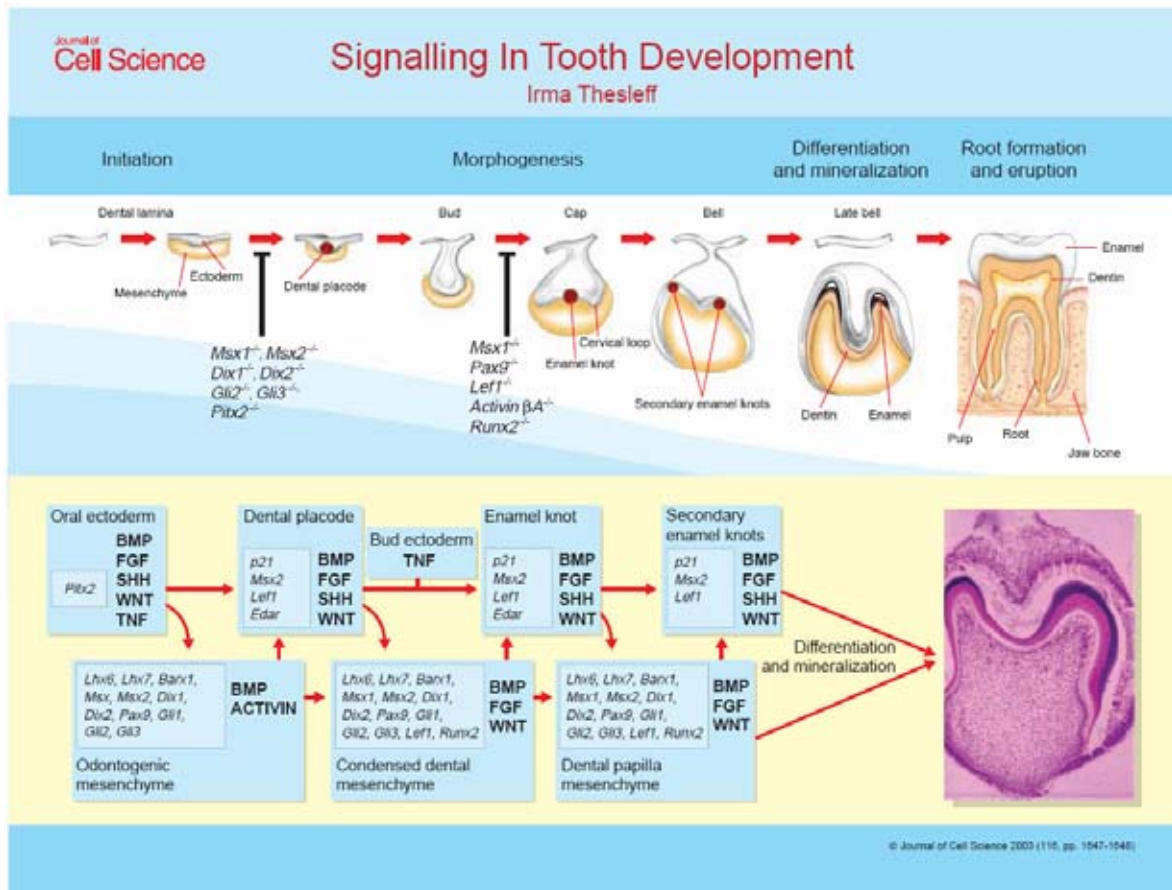


Figura 1: Sinalização no desenvolvimento dentário. Fonte: Thesleff I. Epithelial-mesenchymal signaling regulating tooth morphogenesis. J Cell Sci. 2003, 116: 1647-1648.

O epitélio oral inicia o desenvolvimento dentário por sinalizar para o ectomesênquima circunvizinho derivado das células da crista neural utilizando moléculas sinalizadoras que incluem fatores de crescimento fibroblástico (Fgfs), proteínas morfogenéticas ósseas (Bmps), wiggless (Wnts) e sonic hedgehog (Shh). Estes eventos moleculares iniciais são acompanhados pelo espessamento localizado do epitélio oral (lâmina dentária) nas posições dos futuros dentes (Miletich e Sharpe, 2003; Thesleff, 2003). No início da odontogênese, o epitélio da lâmina dentária prolifera, se espessa e invagina para o interior do ectomesênquima derivado das células da crista neural nos locais de formação dos dentes sob o controle dos sinais moleculares recíprocos (fase de botão).

Estes sinais epiteliais induzem no ectomesênquima a competência para prosseguir com a morfogênese dentária (Thesleff, 2003). Em face à sinalização epitelial, na medida em que o epitélio invagina e se dobra, formando um capuz para o interior do ectomesênquima, as células ectomesenquimais se condensam formando uma estrutura referida como papila dentária. O subsequente dobramento e crescimento do capuz epitelial levam à próxima fase do desenvolvimento dentário, a fase de campânula (Miletich e Sharpe, 2003; Thesleff, 2003).

Uma característica da odontogênese é o surgimento, no epitélio, de centros de sinalização transitórios. Eles são grupos restritos de células epiteliais não proliferativas que expressam mais de dez diferentes moléculas sinalizadoras, incluindo Fgfs, Bmps, Wnts e Shh, e regulam a morfogênese da coroa dos dentes por meio do controle da proliferação e da apoptose celular (Vaatokari *et al.*, 1996; Thesleff e Sharpe, 1997; Jernvall *et al.*, 1998; Thesleff *et al.*, 2001; Thesleff, 2003). O primeiro centro de sinalização surge quando o epitélio começa a proliferar. Em seguida, na transição da fase de botão para a de capuz, surge outro centro de sinalização, o nó primário do esmalte. A expressão de Bmp4 no ectomesênquima é necessária para a formação do nó primário do esmalte e as interações entre o epitélio e o ectomesênquima são responsáveis pela manutenção do nó do esmalte. O nó primário do esmalte regula o progresso da morfogênese da coroa dos dentes e controla o surgimento de outros centros de sinalização nos locais de formação das pontas das cúspides, os nós secundários do esmalte. Os nós secundários do esmalte determinam o padrão multicúspides dos molares. Eles surgem na transição da fase de capuz para a fase de campânula. (Vaatokari *et al.*, 1996; Thesleff *et al.*, 2001).

A forma final da coroa do dente é determinada quando as células que formarão os tecidos duros da coroa se diferenciam na interface epitélio-ectomesênquima e começam a

depositar a matriz extracelular destes tecidos (fase de campânula tardia). Estas células são os odontoblastos e os ameloblastos, que formarão a dentina e o esmalte respectivamente. Os odontoblastos se diferenciam a partir das células ectomesênquimais; os ameloblastos, a partir das células epiteliais. Os sinais provenientes do epitélio são pré-requisitos para a diferenciação terminal das células superficiais da papila dentária em odontoblastos. Por sua vez, sinais subseqüentes recíprocos dos odontoblastos e da matriz da pré-dentina secretada por eles governam a diferenciação das células do epitélio em ameloblastos (Thesleff *et al.*, 1994). A presença de odontoblastos funcionais e/ou a presença da matriz da pré-dentina são requeridas para a diferenciação dos ameloblastos (Karcher-Djuricic *et al.*, 1985). A secreção da matriz do esmalte pelos ameloblastos somente inicia quando a matriz da dentina começa a mineralizar (Boukari e Ruch, 1981).

Assim como nos estágios iniciais da morfogênese dentária, a citodiferenciação também é regida por interações epitélio-ectomesenquimais seqüenciais e recíprocas (Jernvall e Thesleff, 2000; Thesleff, 2003). Dado que a diferenciação dos odontoblastos inicia a partir das pontas das cúspides, imediatamente abaixo dos nós secundários do esmalte, foi proposto que sinais provenientes dos nós secundários do esmalte podem regular a diferenciação terminal dos odontoblastos e, por conseguinte, o início da formação dos tecidos duros dentários (Thesleff, 2000; Thesleff *et al.*, 2001). Os fatores de crescimento já implicados na diferenciação dos odontoblastos *in vitro* incluem o Bmp4 e a superfamília de sinais dos TGF α , dentre outros (Vaahtokari *et al.*, 1991; Cam *et al.*, 1992; Ohazama *et al.*, 2005). As moléculas sinalizadoras envolvidas na diferenciação terminal dos ameloblastos incluem TGF β s, BMPs e Shh (Begue-Kirn *et al.*, 1994; Smith, 1998; Gritli-Linde *et al.*, 2002).

Uma vez completadas a morfogênese e a elaboração da matriz extracelular da dentina e do esmalte da coroa dentária, o germe do dente em desenvolvimento começa a formar sua raiz, ou seja, os tecidos que irão estabelecer sua inserção no osso alveolar circundante (Thomas, 1995). Embora várias vias de sinalização e fatores de transcrição tenham sido implicados na regulação do desenvolvimento da coroa dentária, relativamente pouco é conhecido sobre a regulação do desenvolvimento radicular (Steele-Perkins *et al.*, 2003). A formação radicular também é regulada por interações entre o tecido epitelial e o ectomesenquimal (Yamashiro *et al.*, 2003). Estudos recentes sugeriram o papel de algumas proteínas e fatores de transcrição no desenvolvimento radicular, tais como BMPs, *Msx1* e *Msx2*, *Shh* e *Nfis* (Yamashiro *et al.* 2003; Steele-Perkins *et al.*, 2003; Nakatomi *et al.*, 2006; Park *et al.*, 2007; Wright, 2007).

Agenesia Dentária

É amplamente aceito que falhas na odontogênese, que resultam na agenesia dentária, são causadas por variações de seqüência de genes expressos durante o desenvolvimento dentário (Goldenberg *et al.*, 2000). Recentes avanços no conhecimento dos mecanismos moleculares envolvidos no desenvolvimento dos dentes de roedores levaram à identificação de potenciais genes candidatos na patogênese da agenesia dentária em humanos (Cobourne e Sharpe, 2003). Por exemplo, as descobertas iniciais de mutações nos genes *MSX1* (Vastardis *et al.*, 1996) e do *PAX9* (Stockton *et al.*, 2000) como causas da agenesia dentária em humanos foram guiadas por estudos iniciais em camundongos transgênicos (Satokata e Maas, 1994; Peters *et al.*, 1998).

Camundongos homozigotos *Msx1*^{-/-} exibiram fissura palatina e anomalias do desenvolvimento craniofacial e dentário. Nos camundongos homozigotos *Msx1*^{-/-} recém-nascidos, os germes dos incisivos não puderam ser detectados e o desenvolvimento dos

primeiros e segundos molares havia falhado em progredir além da fase de botão. Este retardo do epitélio dentário no estágio de botão sugere fortemente que o *Msx1* é requerido pelo ectomesênquima para responder à indução pelo *Bmp4* epitelial. A expressão do *Msx1* nas células ectomesenquimais é requerida não apenas para a diferenciação do ectomesênquima da papila dental e do folículo dental, mas também reciprocamente para a subsequente progressão do epitélio do estágio de botão para o de capuz e de campânula (Satokata e Maas, 1994). Em camundongos homozigotos *Pax9*^{-/-} a odontogênese também não progride além desta fase, mostrando que o *Pax9* é essencial para o desenvolvimento dentário progredir além do estágio de botão. A expressão do *Pax9* é requerida para a manutenção da expressão de *Bmp4* no ectomesênquima dental (Peters *et al.*, 1998). O *Bmp4* está envolvido na indução da formação do nó do esmalte e na expressão de *Msx1* e do próprio *Bmp4* no ectomesênquima (Jernvall *et al.*, 1998).

Mutações nos genes PAX9, MSX1 e AXIN2 foram identificadas em famílias com agenesia dentária transmitida de modo autossômico dominante. Estes estudos familiares associaram mutações nestes genes à oligodontia tanto isolada (Tabela 1) quanto à oligodontia associada a fissuras lábio-palatinas e a síndromes (Van den Boogaard *et al.*, 2000; Jumlongras *et al.*, 2001; Nieminen *et al.*, 2003; Das *et al.*, 2003; De Muyneck *et al.*, 2004; Chishti *et al.*, 2006). Também há relatos da associação de polimorfismos nos genes PAX9, AXIN2 e TGFA com um risco aumentado para agenesia dentária (Vieira *et al.*, 2004; Peres *et al.*, 2005; Mostowska *et al.*, 2006). Porém, os mecanismos precisos por meio dos quais estas variações de seqüência exercem seus efeitos e resultam na agenesia dentária ainda são desconhecidos. Sabe-se que as funções dos genes PAX9 e MSX1 são essenciais para estabelecer o potencial odontogênico no ectomesênquima, pela manutenção da expressão do *Bmp4* ectomesenquimal (Ogawa *et al.*, 2006). Entretanto, as relações entre estes três genes em nível molecular permanecem desconhecidas (Kapadia *et al.*, 2007).

Tabela 1: Estudos de mutações identificadas nos genes PAX9, MSX1 e AXIN2 em famílias com oligodontia não associada a síndromes ou a fissuras lábio-palatinas.

Gene	Localização	Mutação	Modo de herança	Dentes ausentes		Características associadas	Referência
				Permanentes	Decíduos		
Mutações identificadas em famílias com oligodontia não associada a síndromes ou a fissuras lábio-palatinas.							
PAX9	Exon 2	218-219insG	AD	M, P, C	M	Nenhuma	Stockton <i>et al.</i> , 2000
	Exon 2	340A>T	AD	M, P, ILS	M	Nenhuma	Nieminen <i>et al.</i> , 2001
		Deleção do gene	AD	M, P, C, I	M	Nenhuma	Das <i>et al.</i> , 2002
	Exon 4	793insG	AD	M, P, I	M	Nenhuma	Frazier-Bowers <i>et al.</i> , 2002
	Exon 2	76C>T	AD	M, P, CS, ILS, ICI	NA	Nenhuma	Lammi <i>et al.</i> , 2003
	Exon 2	151G>A	Caso esporádico	3° M, 2° P, ILS, ICI	NA	Nenhuma	Mostowska <i>et al.</i> , 2003
	Exon 2	83G>C	AD	M, P, CS, ICI	NA	Nenhuma	Jumlongras <i>et al.</i> , 2004
	Exon 1	1A>G	AD	M, P, CS, ICI	M	Nenhuma	Klein <i>et al.</i> , 2005
MSX1	Exon 2	259A>T	AD	M, P	NA	Nenhuma	Kapadia <i>et al.</i> , 2006
	Exon 2	619-621del ATCins24bp	AD	M, P, ICI	NA	Nenhuma	Mostowska <i>et al.</i> , 2006
	Exon 2	433C>T	AD	M, P, ICI	NA	Nenhuma	Hansen <i>et al.</i> , 2007
	Exon 2	587G>C	AD	M, P	NA	Nenhuma	Vastardis <i>et al.</i> , 1996
AXIN2	Exon 1	182T>A	AD	M, P, ILS	NA	Nenhuma	Lidral e Reising, 2002
	Exon 1	62Gdup	AD	M, P, ILS, ICI	NA	Nenhuma	Kim <i>et al.</i> , 2006
	Exon 2	581C>T	AD	M, P, ICI	NA	Nenhuma	Mostowska <i>et al.</i> , 2006
	Exon 7	1966C>T	AD	M, P, ILS, ICI	NA	Câncer coloretal	Lammi <i>et al.</i> , 2004
	Exon 7	1994-1995insG	Caso esporádico	M, P, ILS, ICI		Nenhuma	Lammi <i>et al.</i> , 2004

AD = Autossômica dominante; M = molares, P = pré-molares, C = caninos; CS = caninos superiores; I = incisivos; IL= incisivos laterais; ILS = incisivos laterais superiores; ICI = incisivos centrais inferiores; NA = não afetados.

Por outro lado, há também estudos familiares que não encontraram associação entre a agenesia dentária e mutações nos genes envolvidos na odontogênese (Tabela 2). Alguns autores levantam a hipótese de que mais do que um gene pode ser responsável por um padrão específico de agenesia dentária e que diferentes mutações no mesmo gene podem resultar em um mesmo fenótipo (Frazier-Bowers *et al.*, 2002; Mostowska *et al.*, 2003). Vieira (2003) sugere que a agenesia dentária provavelmente é causada por defeitos em vários genes independentes, atuando sozinhos ou em combinação com outros genes, levando a um padrão fenotípico específico. Há também outros autores que sugerem uma etiologia poligênica com influência de fatores ambientais: uma etiologia multifatorial (Brook e Ekanayake, 1980; Brook, 1984; Van der Weide *et al.*, 1992; Peck *et al.*, 1993). Scarel *et al.* (2000) sugerem que a agenesia dentária ocorre como uma consequência tanto de mutações em genes envolvidos na odontogênese quanto por influências epigenéticas, que podem ser modificadas por fatores ambientais, alterando assim o padrão de expressão e o campo de ação destes genes.

Tabela 2: Estudos publicados de famílias com agenesia dentária não associada a síndromes que não identificaram mutações nos genes candidatos.

Gene	Famílias estudadas	Modo de herança	Fenótipo	Dentes permanentes ausentes	Referência
MSX1	5	AD	Hipodontia	2 ^{os} P, ILS, ICI	Nieminen <i>et al.</i> , 1995
MSX2	1	AD	Oligodontia	M, P, ICI	Goldenberg <i>et al.</i> , 2000
MSX1	20	Não esclarecido	Hipodontia	2 ^{os} P, ILS, ICI	Scarel <i>et al.</i> , 2000
MSX1	25	Não esclarecido	Agnesia dentária	Um ou mais dentes, exceto 3 ^{os} molares	Mostowska <i>et al.</i> , 2003
MSX1	1	AD	Oligodontia	M, P, CS e ILS	Jumlongras <i>et al.</i> , 2004
PAX9	2	AD	Oligodontia	M, P, CS e ILS	Frazier-Bowers <i>et al.</i> , 2002
PAX9 AXIN2	8	Não esclarecido	Oligodontia	M, P, CS, ILS e ICI	Gerits <i>et al.</i> , 2006

AD = Autossômica dominante; M = molares, P = pré-molares, CS = caninos superiores; ILS = incisivos laterais superiores; ICI = incisivos centrais inferiores.

ANOMALIAS DENTÁRIAS ASSOCIADAS À AGENESIA DENTÁRIA

Vários estudos demonstraram a associação da agenesia dentária com outras anomalias do desenvolvimento dentário (Lai e Seow, 1989; Symons *et al.*, 1993; Townsend *et al.*, 1995; Peck *et al.*, 1993; Peck *et al.*, 1996; Bacetti, 1998; Peck *et al.*, 1998; Arte *et al.*, 2001; Shapira e Kuftinec, 2001; Peck *et al.*, 2002). Alguns destes estudos propõem que estas anomalias associadas são controladas por mecanismos genéticos similares (Svinhufvud *et al.*, 1988; Bacetti, 1998; Peck *et al.*, 1998; Peck *et al.*, 2002; Camilleri, 2005).

A oligodontia, tanto sindrômica como não-sindrômica, foi associada a outras anomalias ou alterações dentárias, sendo essa associação mais freqüente em indivíduos com oligodontia do que nos indivíduos dos grupos-controle (Shalk-van der Weide *et al.*, 1994). Tais alterações dentárias incluem redução no tamanho dos dentes (Rune e Sarnas, 1974; Brook e Ekanayake, 1980; Van Der Weide *et al.*, 1992), dentes conóides, taurodontia (Shalk-Van Der Weide *et al.*, 1993), atraso na erupção dos dentes (Rune e Sarnas, 1974) e defeitos do esmalte (Lai e Seow, 1989; Wong *et al.*, 2005). A presença destas anomalias também foi estudada em familiares de indivíduos com hipodontia e/ou oligodontia (Brook, 1984; Shalk-van der Weide e Bosman, 1996; Arte *et al.*, 2001).

1. Retenção prolongada e infra-oclusão de dentes decíduos.

Um dente decíduo é considerado retido quando persiste no arco dentário após seu tempo normal de exfoliação e está em infra-oclusão quando falha em manter sua posição no mesmo nível dos outros dentes (Rune, 1974). Estudos longitudinais demonstraram que molares decíduos permaneceram retidos onde houve agenesia dos pré-molares mesmo 15 a 20 anos após o período normal de exfoliação (Ith-Habsen e Kjaer, 2000; Bjerkin e Bennett,

2000). Bacetti (1998) demonstrou a associação recíproca entre agenesia de segundos pré-molares e infra-oclusão dos molares decíduos retidos. Infra-oclusão de molares decíduos foi encontrada em 65,7% dos indivíduos com agenesia dentária (Lai e Seow, 1989).

2. Redução no tamanho dos dentes e dentes conóides.

Lavelle *et al.* (1970) observaram que indivíduos com a dentição completa têm a dimensão méso-distal dos dentes significativamente maior ($p < 0.001$) do que aqueles que têm agenesia de terceiros molares. Em estudos em indivíduos com oligodontia, a dimensão méso-distal dos dentes dos indivíduos com oligodontia foi significativamente reduzida em relação aos indivíduos do grupo-controle (Shalk-Van Der Weide *et al.*, 1992; Shalk-Van Der Weide *et al.*, 1994). Também foi verificada redução da dimensão lábio-lingual, mas esta diferença não foi significativa (Shalk-Van Der Weide *et al.*, 1994). Shalk-Van Der Weide e Bosman (1996) verificaram que os pais de indivíduos com oligodontia podem apresentar redução no tamanho dos dentes, sendo que aqueles com agenesia dentária apresentaram dimensão méso-distal menor do que os pais com dentição permanente completa e estes apresentaram dimensão méso-distal menor do que os do grupo-controle. Este é um dado importante a se considerar para estabelecer o modo de herança da oligodontia.

Bacetti (1998) mostrou a associação recíproca significativa entre agenesia de segundos pré-molares e incisivos laterais superiores de tamanho reduzido. Incisivos laterais superiores conóides são o principal exemplo de redução no tamanho da coroa dos dentes em associação com a agenesia dentária (Arte *et al.*, 2001). Um dente é considerado conóide quando a dimensão méso-distal incisal/oclusal da coroa se apresenta menor do que a cervical (Alvesalo e Portin, 1969; Townsend *et al.*, 1995; Bäckman e Wahlin, 2001).

Lai e Seow (1989) verificaram que incisivos laterais superiores conóides foram mais prevalentes em indivíduos com hipodontia (8,9%) do que no grupo-controle ($p < 0,001$).

3. Taurodontia.

Taurodontia é uma anomalia dentária de forma que resulta da invaginação atrasada das células da bainha epitelial de Hertwig, criando assim uma câmara pulpar alongada (Wright *et al.*, 2007). É um distúrbio hereditário em que dentes multirradiculares apresentam uma extensão da câmara pulpar em direção ao ápice radicular e não apresentam constrição cervical, o que resulta em uma coroa com forma retangular e uma proporção alterada do tamanho da coroa em relação à raiz (Seow, 1993). Ela ocorre mais freqüentemente como uma anomalia isolada (Ruprecht, 1987). Mas ocorre também como um ponto marcante em algumas síndromes, principalmente naquelas que envolvem defeitos de origem ectodérmica, como as displasias ectodérmicas. Está associada à agenesia dentaria e foi proposto que ambas as condições podem ser manifestações de defeitos ectodérmicos (Jorgenson, 1982; Jaspers e Witkop, 1980; Seow, 1993; Houlston *et al.*, 1994; Seow *et al.*, 1995). Seow e Lai (1989) mostraram que a presença de taurodontia foi mais comum em indivíduos com hipodontia (34,3%) do que no grupo-controle (7,1%) e esta diferença foi estatisticamente significativa. Arte *et al.* (2001) também observaram diferença estatisticamente significativa ($p = 0,003$) na prevalência de taurodontia entre um grupo de indivíduos com hipodontia e o controle. Ao investigar se taurodontia estava associada a certos padrões de hipodontia, Seow e Lai (1989) verificaram que 56,5% dos pacientes com taurodontia apresentavam múltiplos dentes ausentes, 30,4% tinham agenesia de pré-molares, 8,7%, de incisivos laterais e 4,3%, de incisivos laterais e pré-molares. Em pacientes com oligodontia, Schalk-Van Der Weide *et al.* (1993) observaram que a

prevalência de taurodontia foi de 28,9%, significativamente maior do que no grupo-controle ($p < 0,01$).

4. Dentes supranumerários.

Um dente supranumerário é definido como um dente adicional à série normal, ou seja, aquele que excede o número normal da fórmula dentária (Garvey *et al.*, 1999). Esta condição também é conhecida como hiperdontia. A causa para o desenvolvimento de dentes supranumerários não é bem conhecida, assim como pouco tem sido publicado sobre os defeitos genéticos e moleculares que resultam nesta anomalia do desenvolvimento dentário (D'Souza e Klein, 2007). Alguns estudos relatam a ocorrência de agenesia dentária e dentes supranumerários em um mesmo indivíduo (Camilleri, 1967; Davis, 1987; Zhu *et al.*, 1996). Os termos hipodontia e hiperdontia concomitante, hipo-hiperdontia e oligopleiodontia são usados para descrever esta situação, mas esta é uma condição rara. A etiologia da hipodontia e hiperdontia simultâneas também é desconhecida (Zhu *et al.*, 1996). Em estudos familiares, não tem sido mencionada a ocorrência de agenesia e dentes supranumerários em diferentes indivíduos de uma mesma família.

5. Erupção ectópica.

Erupção ectópica se refere a qualquer via anormal de erupção adotada por um dente e resulta no mau-posicionamento do dente no arco dental. Existe uma relação entre certas discretas más-posições de dentes e agenesia dentária (Peck *et al.*, 1996; Peck *et al.*, 1998, Shapira e Kupfinec, 2001; Peck *et al.*, 2002). Arte *et al.* (2001) verificaram uma prevalência maior de erupção ectópica de caninos permanentes em indivíduos com hipodontia e seus familiares do que na população normal, tanto nos casos-índice (9 a 10 vezes maior) quanto nos seus familiares (3,5 vezes maior). Erupção ectópica de caninos no

palato (PDC) mostrou associação recíproca significativa com agenesia de segundos pré-molares em estudo realizado por Baccetti (1998). Estudos indicam elevadas taxas de prevalência de agenesia dentária em indivíduos com anomalias de posição dentária como erupção ectópica de caninos no palato (PDC), transposição de incisivo lateral inferior e canino (MnI2C) e transposição de canino e primeiro pré-molar superior (MxCP1) (Peck *et al.*, 1996; Peck *et al.*, 1998, Shapira e Kupfiner, 2001; Peck *et al.*, 2002; Camilleri, 2005).

6. Rotação de incisivos laterais superiores e pré-molares.

Baccetti (1998) realizou um estudo para analisar a prevalência de associações clínicas entre rotação de incisivos laterais superiores e pré-molares e a agenesia de dentes não adjacentes em uma amostra constituída por 1620 sujeitos e 1000 controles. A presença de associações entre todas as categorias analisadas foi estatisticamente significativa ($p < 0,01$). A rotação de pré-molares foi mais frequentemente notada em indivíduos com hipodontia e seus familiares, com uma prevalência de 2 a 4 vezes maior do que na população (Arte *et al.*, 2001).

7. Defeitos de desenvolvimento do esmalte (DDE).

Defeitos de desenvolvimento do esmalte (DDE) são alterações visíveis da translucidez e/ou da espessura normal do esmalte dentário, que resultam de alterações durante a amelogenese. Estas alterações podem ocorrer devido a fatores hereditários, sistêmicos ou ambientais (Suckling, 1989). Lai e Seow (1989) verificaram que hipoplasia do esmalte foi significativamente mais comum no grupo com hipodontia do que no controle (11,9%; $p < 0,001$). Baccetti (1998) evidenciou a existência de associação recíproca entre hipoplasia de esmalte e agenesia de segundos pré-molares. Wong *et al.* (2005) compararam a prevalência de defeitos de esmalte entre um grupo com hipodontia severa e o grupo-

controle, e relataram que o grupo com hipodontia severa apresentou mais defeitos de esmalte ($p < 0,043$) e hipoplasia do esmalte ($p < 0,044$). Além disso, o grupo com hipodontia tinha defeitos de desenvolvimento do esmalte mais extensos ($p = 0,003$).

IMPLICAÇÕES CLÍNICAS DA AGENESIA DENTÁRIA

A agenesia dentária impõe significantes dificuldades funcionais, psico-sociais e financeiras aos indivíduos que apresentam esta condição (Stimson *et al.*, 1997; Wagenberg e Spritzer, 1998; Kapadia *et al.*, 2007; Worsaae *et al.*, 2007). O diagnóstico precoce, medidas preventivas ou interceptativas e opções de tratamento geralmente são limitados (Kapadia *et al.*, 2007). O tratamento odontológico é particularmente importante haja vista que a saúde bucal é fundamental para uma nutrição e fonação adequadas, assim como para a estética facial e o desenvolvimento emocional do indivíduo (Stimson *et al.*, 1997). De modo geral, o tratamento é longo e necessita de uma abordagem interdisciplinar e multiprofissional (Wagenberg e Spritzer, 1998; Worsaae *et al.*, 2007). Dependendo do número de dentes ausentes e da gravidade das anomalias dentárias associadas, assim como da presença de discrepâncias de tamanho entre as arcadas dentárias, de maloclusão devido ao posicionamento impróprio de dentes e do crescimento deficiente do osso alveolar, são adicionadas dificuldades em estabelecer o plano de tratamento. O tratamento pode variar desde um manejo conservador, utilizando próteses removíveis, até a reabilitação bucal com próteses implanto-suportadas após tratamento ortodôntico preliminar e procedimentos cirúrgicos, quando for o caso. Portanto, este deve ser planejado com base em um conceito multidisciplinar, incluindo o conhecimento de especialistas nas áreas de periodontia, ortodontia, cirurgia bucomaxilofacial e prótese, e também de outros profissionais de saúde (Stimson *et al.*, 1997; Worsaae *et al.*, 2007).

OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL

Descrever as manifestações bucais em indivíduos com oligodontia e seus familiares em acompanhamento na Clínica de Atendimento a Pacientes Portadores de Anomalias Dentárias da Divisão de Odontologia do Hospital Universitário de Brasília (HUB) no período de março de 2003 a abril de 2007.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Identificar o número e o tipo de dentes ausentes nos casos-índice das famílias em acompanhamento.
2. Diagnosticar a presença de agenesia dentária nos familiares dos casos-índice.
3. Determinar o modo de herança da agenesia dentária nas famílias em acompanhamento.
4. Verificar a existência de outros tipos de anomalias dentárias nas famílias em acompanhamento.

METODOLOGIA

Este estudo foi submetido à apreciação e aprovado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), Ministério da Saúde, em 21 de novembro de 2001, parecer 1440/2001, registro 3120 (Anexo 1).

Pacientes

Participaram deste estudo pacientes com diagnóstico clínico e radiográfico de oligodontia que procuraram atendimento na Clínica de Atendimento a Pacientes Portadores de Anomalias Dentárias da Divisão de Odontologia do Hospital Universitário de Brasília (HUB) no período de março de 2003 a abril de 2007 e seus familiares que voluntariamente consentiram em participar.

Todos os indivíduos, após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 2), foram submetidos a exame clínico e exames complementares, com a finalidade de diagnosticar a presença de agenesia dentária, de definir o modo de herança da agenesia dentária e de diagnosticar a presença de outras alterações do desenvolvimento dentário.

Todos os pacientes com oligodontia foram encaminhados para o serviço de Genética Clínica do Hospital Universitário de Brasília (HUB), para avaliação com a finalidade de pesquisar a presença de alguma síndrome. Estes pacientes receberam tratamento odontológico, de acordo com suas necessidades individuais e com os procedimentos oferecidos pelo serviço.

Métodos

A descrição das manifestações bucais foi baseada nos resultados do exame clínico e dos exames complementares. O exame clínico incluiu anamnese e exame físico extrabucal

e intrabucal. Os exames complementares consistiram de exame radiográfico, fotografias extrabucais e intrabucais, e confecção de modelos de estudo. O exame radiográfico consistiu de radiografia panorâmica realizada em aparelho *Rotograph Plus® – Villa Medical System* - Itália, para verificar a presença de germes dentários, de dentes não-erupcionados, de retenção de dentes decíduos, de taurodontia de primeiros molares inferiores permanentes e de dentes supranumerários. As fotografias foram realizadas com uso de câmera digital Cânon EOS REBEL 300D. Foram feitas duas tomadas fotográficas extrabucais de rosto, nas posições frente e perfil, e cinco tomadas intrabucais com auxílio de afastadores e espelho, nas posições frontal, laterais direita e esquerda, e oclusais da maxila e da mandíbula. Foram confeccionados modelos de estudo para registrar a presença de dentes conóides e de dentes com alterações de erupção.

Diagnóstico da agenesia dentária

O diagnóstico de agenesia dentária foi baseado no exame clínico e no exame radiográfico dos casos-índice e seus familiares examinados. Um dente foi considerado congenitamente ausente quando não estava presente na cavidade bucal nem na radiografia panorâmica, sem o relato de extração ou perda do dente em decorrência de trauma, considerando a cronologia normal do desenvolvimento dentário. Foi considerado o diagnóstico de oligodontia para agenesia de mais de seis dentes permanentes, sem contar os terceiros molares. Quando um a seis dentes estavam ausentes, sem contar os terceiros molares, o diagnóstico foi de hipodontia.

A variação quanto ao número de dentes ausentes em decorrência da agenesia dentária nos indivíduos das famílias estudadas foi considerada como expressividade variável desta condição.

História familiar

A genealogia das famílias estudadas baseou-se nos exames clínicos, no caso dos indivíduos examinados, e nos relatos de familiares, no caso dos indivíduos não examinados. Foram construídos heredogramas utilizando o programa *Cyrillic* versão 2.1 para *Windows*.

Diagnóstico de outras anomalias dentárias

Em todos os indivíduos examinados, foi investigada a presença das seguintes anomalias do desenvolvimento dentário.

1. Retenção de dentes decíduos: Um dente decíduo foi considerado retido quando estava presente na cavidade bucal após seu tempo normal de exfoliação, independente de estar anquilosado ou em infra-oclusão.
2. Dentes conóides: Um dente foi considerado conóide quando a dimensão méso-distal incisal/oclusal da coroa foi menor do que a cervical. A presença de dentes conóides foi considerada como expressividade variável da agenesia dentária
3. Taurodontia: A presença de taurodontia foi determinada para 72 primeiros molares inferiores permanentes, em 40 indivíduos, de acordo com os critérios descritos por Seow e Lai (1989). Foram excluídos da análise os primeiros molares que apresentavam destruição coronária, restaurações muito extensas ou rizogênese incompleta. Para estabelecer a relação coroa-corpo/ raiz, as radiografias panorâmicas de cada indivíduo foram digitalizadas com uma resolução de 300 dpi utilizando o escaner *Epson expression 1680® Transparency Unit UE 35* – Japan. As medições dos primeiros molares inferiores permanentes foram feitas utilizando o programa *Image Pro-Express* versão 6.0 para

Windows. Todas as medições foram repetidas com um intervalo de uma semana e apenas um dente recebeu diagnóstico diferente nas duas medições. Foi verificada a concordância entre as medições por meio do *Paired-Sample T Test*, com um intervalo de confiança de 95% e um nível de significância de 0,05. A análise da concordância foi feita com o auxílio do programa *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)* versão 13.0 para *Windows*. O diagnóstico final e a classificação quanto ao tipo de taurodontia foram dados com base na média entre estas duas medições. Foi considerada a presença de taurodontia quando a relação entre coroa-corpo/raiz foi igual ou maior a 1,10. Os dentes com relação coroa-corpo/raiz igual a 1,10 até 1,29 foram considerados com hipotaurodontia, os dentes com relação coroa-corpo/raiz de 1,30 a 2,00 foram considerados com mesotaurodontia e os dentes com esta relação maior do que 2,00 foram considerados com hipertaurodontia.

4. Dentes supranumerários: Foram considerados dentes supranumerários aqueles que excederam o número normal de dentes, independente de sua localização ou forma.

5. Erupção ectópica de caninos: Um canino foi considerado ectópico quando erupcionou fora do seu eixo normal de erupção.

6. Rotação de pré-molares: A rotação de pré-molares foi definida subjetivamente como um giro da coroa em torno de seu próprio eixo, tanto no sentido mesio-lingual quanto no disto-lingual. Foi diagnosticada somente para os pré-molares totalmente erupcionados.

7. Defeitos de desenvolvimento do esmalte (DDE): Os defeitos de esmalte foram identificados após profilaxia e secagem dos dentes, e foram registrados de acordo com o índice DDE modificado (1992).

RESULTADOS

Foram estudadas sete famílias brasileiras não relacionadas, identificadas como família I, II, III, IV, V, VI e VII, num total de 64 indivíduos examinados, com idades compreendidas entre três e 60 anos, de ambos os gêneros, afetados e não-afetados por agenesia dentária (Tabela 3). A média de idade dos casos-índice quando procuraram atendimento foi de 18 anos, variando de 11 a 25 anos de idade. A queixa principal comum dos casos-índice quando procuraram atendimento foi ausência de dentes permanentes e retenção de dentes decíduos.

Tabela 3: Distribuição dos indivíduos examinados afetados e não-afetados por agenesia dentária, por gênero, nas famílias.

Família	Número de gerações examinadas	Número de indivíduos examinados (por gênero)			Número de examinados afetados por agenesia dentária (por gênero)		
		Masculino	Feminino	Total	Masculino	Feminino	Total
I	3	4	5	9	1	4	5
II	2	1	3	4	1	2	3
III	2	5	5	10	3	3	6
IV	2	3	8	11	2	3	5
V	2	3	4	7	3	1	4
VI	3	6	10	16	2	5	6
VII	3	4	3	7	2	0	2
Total		26	39	64	16	17	32

A anamnese e o exame físico realizados na clínica odontológica não permitiram identificar 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, alterações da mucosa bucal, nem alterações de freios ou da língua em nenhum dos indivíduos examinados. Todos os casos-índice foram encaminhados para o serviço de genética clínica do HUB, para a pesquisa de síndromes, porém nenhuma das famílias procurou avaliação.

A presença de consanguinidade não foi relatada em nenhuma das famílias.

Em todas as famílias pelo menos mais um indivíduo além do caso-índice apresentou agenesia dentária. Foi possível sugerir um modo de herança autossômico dominante e expressividade variável da agenesia dentária em cinco famílias (I, II, III, IV e V). Nas famílias VI e VII não foi possível sugerir o modo de herança.

A tabela 4 resume as características gerais de cada família, o modo de herança da agenesia dentária e as anomalias dentárias observadas nas famílias estudadas.

Tabela 4: Características gerais, modo de herança da agenesia dentária e anomalias dentárias observadas nas famílias estudadas.

Família	I	II	III	IV	V	VI	VII
Características gerais							
Casamentos não-consangüíneos	X	X	X	X	X	X	X
Anomalias cardíacas congênitas	X	X					
Câncer colorctal			X				
Agenesia dentária							
Ambos os pais com agenesia dentária	X	X					
Outro familiar com agenesia dentária	Oligodontia		X	X			
	Hipodontia		X	X	X	X	X
Modo de herança da agenesia dentária	AD	AD	AD	AD	AD	?	?
Anomalias dentárias associadas							
Retenção de dentes decíduos	X	X	X	X	X	X	X
Dentes conóides			X	X		X	X
Taurodontia	X	X				X	
Dentes supranumerários				X	X		
Erupção ectópica de caninos			X	X	X		
Rotação de pré-molares				X		X	
Defeitos de desenvolvimento do esmalte	X		X	X	X	X	

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

A descrição detalhada das manifestações bucais de cada família é dada a seguir.

FAMÍLIAS COM OLIGODONTIA E MALFORMAÇÕES CARDÍACAS CONGÊNTAS

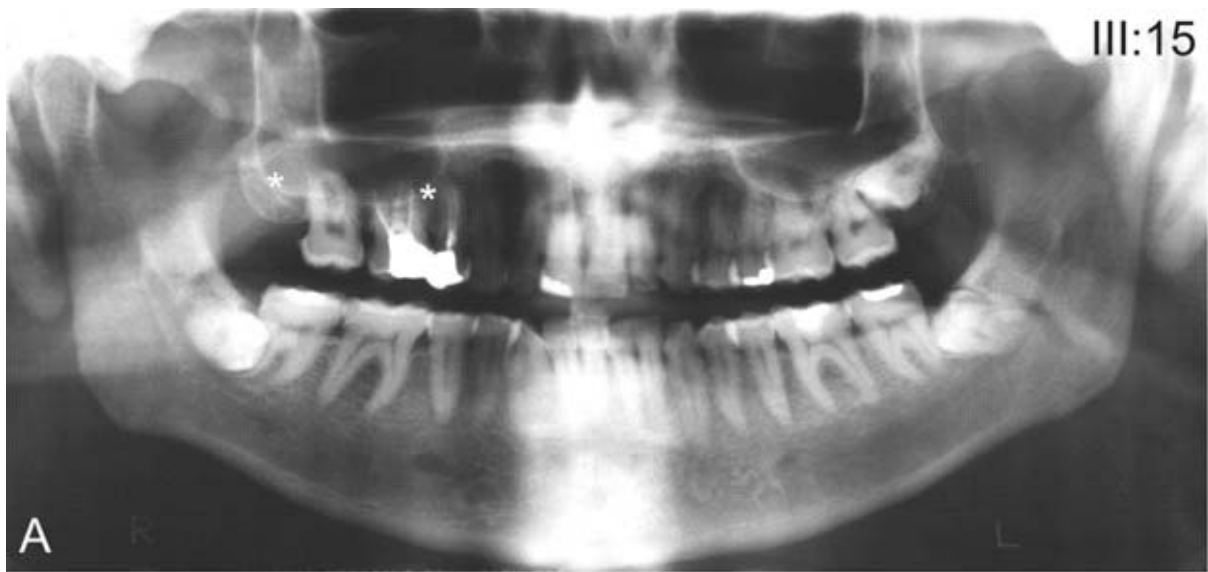
Família I

O caso-índice (IV:23, figura 3), gênero feminino, iniciou o acompanhamento na Clínica de Atendimento a Pacientes Portadores de Anomalias Dentárias aos 12 anos de idade. Sua história médica revelou que ela apresentou anomalia cardíaca congênita ao nascer e que foi submetida à correção cirúrgica do defeito cardíaco. O exame físico extrabucal mostrou alteração no perfil facial, com a presença de prognatismo mandibular e diminuição da dimensão vertical (Prancha I, figuras A e B). A história odontológica pregressa revelou que sua dentição decídua foi normal. Ao exame intrabucal, foi verificada a ausência de dezoito dentes permanentes (Figura 2). Foi observada retenção de dentes decíduos: os segundos molares, o primeiro molar inferior direito, o primeiro molar superior esquerdo, os caninos e os incisivos laterais superiores (Prancha I, figuras C, D, E). Apresentou mordida de topo anterior, mordida aberta posterior bilateral e oclusão Classe III de Angle (Prancha I, figuras C, D, E). A radiografia panorâmica (Prancha I, figura F) confirmou os achados clínicos e permitiu verificar a presença de taurodontia nos primeiros molares inferiores permanentes. Os segundos molares decíduos retidos apresentaram sinais clínicos e radiográficos de anquilose.

Foram examinados nove indivíduos de três gerações. A figura 2 mostra as alterações de número da dentição permanente dos indivíduos examinados. O exame revelou que a mãe (III:16) do caso-índice apresentava oligodontia e o pai (III:15), a irmã (IV:24) e uma tia (III:27), hipodontia. A mãe do caso-índice apresentou ausência de todos os dentes permanentes, mas havia perdido dentes por extração e não foi possível estabelecer quais eram ausentes em decorrência de agenesia. A prancha II mostra as radiografias panorâmicas do pai, da mãe e da irmã do caso-índice.



PRANCHA I: Características clínicas e radiográficas do caso-índice (IV:23) da família I. A e B - Fotografias extrabucais. Note-se dimensão vertical reduzida e prognatismo mandibular. C - Foto intrabucais em vista frontal. D e E - Fotografias intrabucais laterais. F - Radiografia panorâmica mostrando ausência de dezoito dentes permanentes (asteriscos), retenção de dentes decíduos e taurodontia dos primeiros molares inferiores permanentes.



PRANCHA II: Radiografias panorâmicas de indivíduos da família I. A - Pai do caso-índice (III:15) com hipodontia. B - Mãe do caso-índice (III:16). C - Irmã do caso-índice (IV:24) com hipodontia.

O heredograma (Figura 3) sugeriu um modo de herança autossômico dominante. A tabela 5 resume as alterações do desenvolvimento dentário observadas na família I.

Figura 2: Distribuição dos dentes permanentes afetados por agenesia nos familiares examinados da família I.

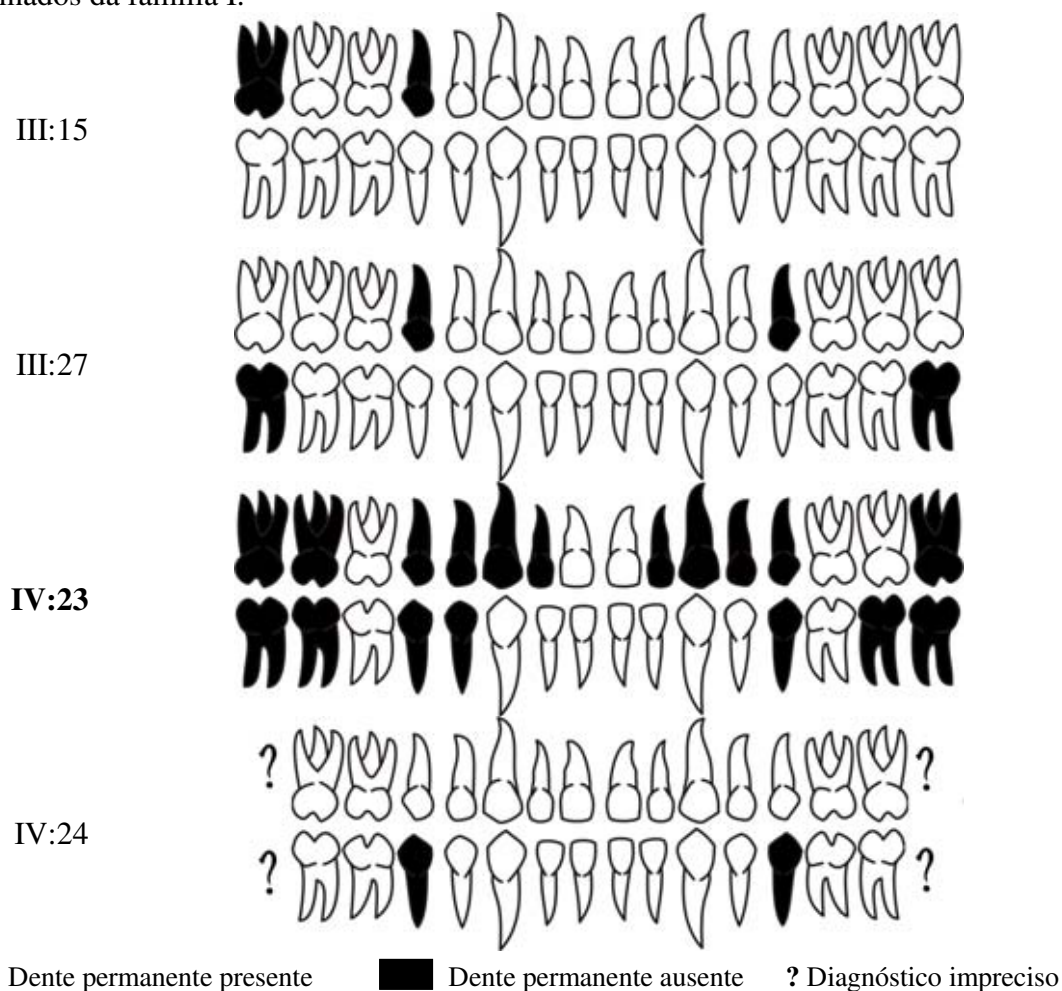
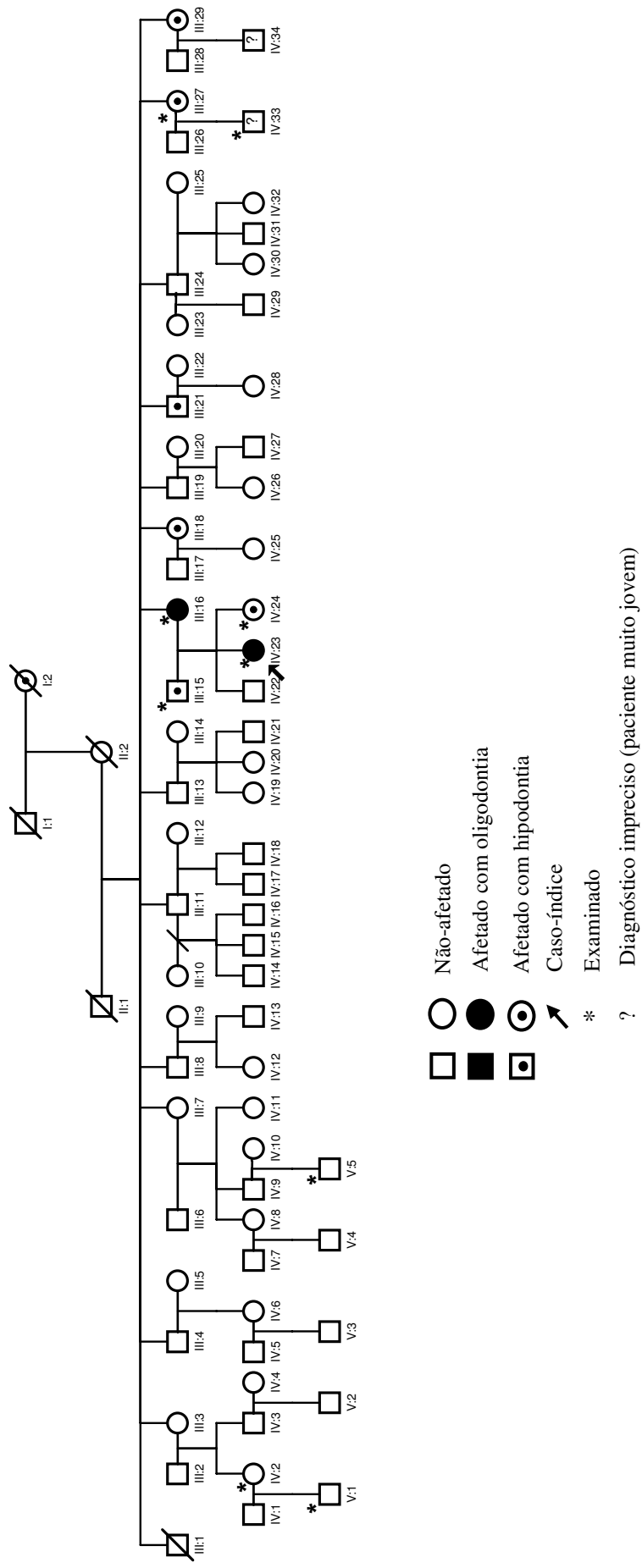


Tabela 5: Alterações do desenvolvimento dentário observados nos indivíduos examinados da família I.

Indivíduo	Gênero	Idade (anos)	Agenesia dentária	Retenção de dente decíduo	Taurodontia	DDE
III:15	M	41	+	-	-	-
III:16 ^a	F	41	+	-	NA	NA
III:27	F	35	+	-	-	-
IV:2	F	30	-	-	-	+
IV:23	F	12	+	+	+	-
IV:24	F	9	+	+	-	-
IV:33	M	3	-	-	NA ^b	-
V:1	M	7	-	-	NA ^b	+
V:5	M	11	-	-	-	-

NA = A característica não se aplica: ^a Ausência de dentes; ^b 1^{os} molares com rizogênese incompleta

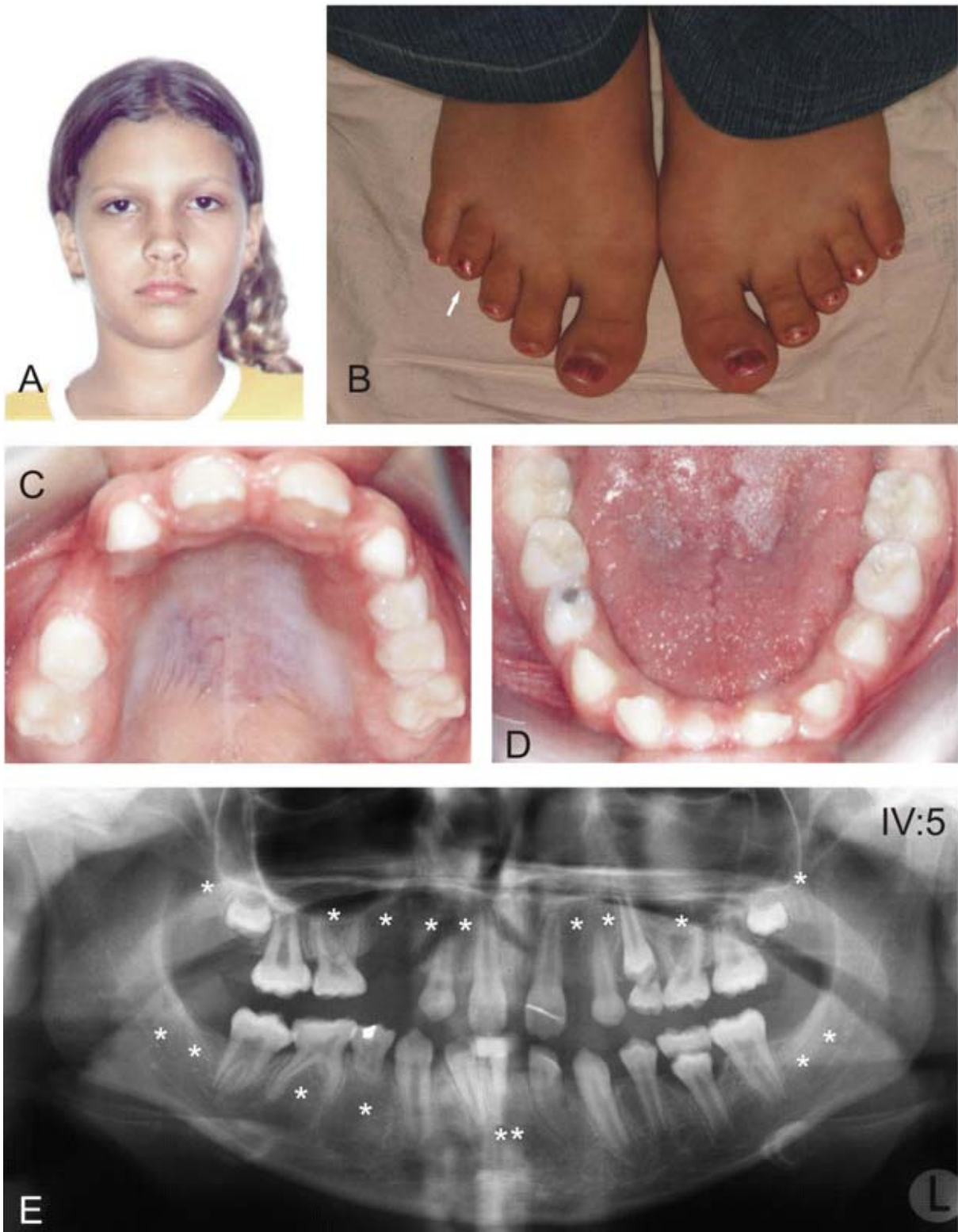
Figura 3: Heredograma da família I



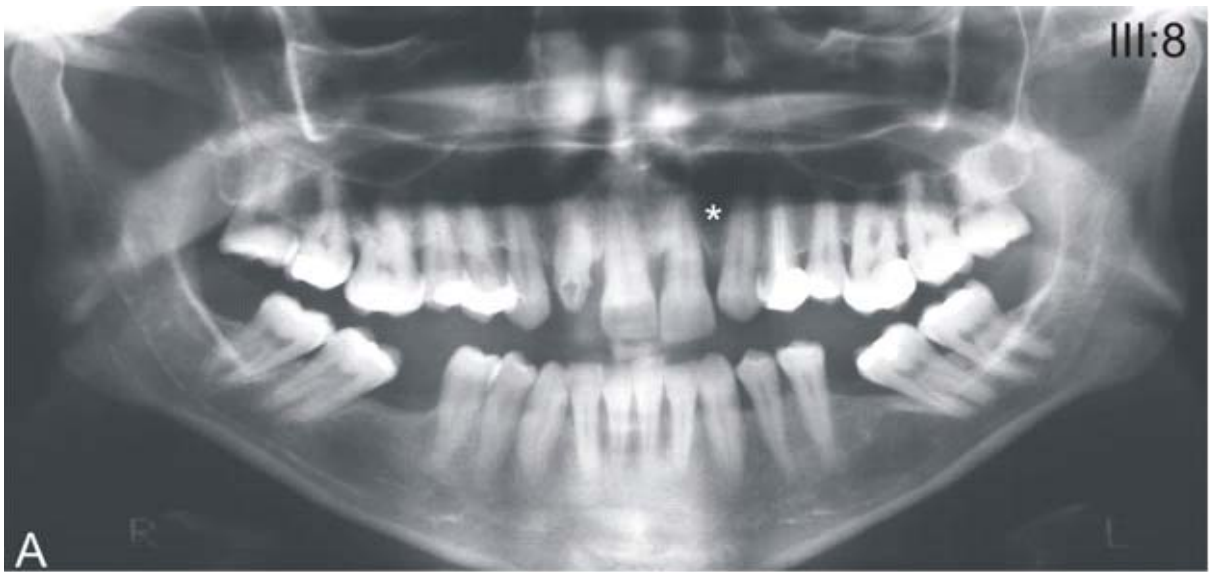
Família II

O caso-índice (IV:5, figura 5), gênero feminino, foi referida à Clínica de Atendimento a Pacientes Portadores de Anomalias Dentárias do HUB e iniciou o acompanhamento aos 11 anos. Sua história médica revelou anomalia cardíaca congênita ao nascer, com comunicação por meio de um forame entre o ventrículo esquerdo e o ventrículo direito, e mistura do sangue venoso com o sangue arterial. Entretanto, não foi necessário que ela fosse submetida à correção cirúrgica do defeito cardíaco. Ao exame físico extrabucal, a paciente apresentou alteração do desenvolvimento do quarto dedo do pé direito, pois este dedo foi visivelmente menor que os outros (Prancha III, figura B). A história odontológica pregressa revelou que ela teve agenesia dos incisivos laterais superiores decíduos. O exame intrabucal revelou a ausência de dezessete dentes permanentes (Figura 4). Foi observada retenção de dentes decíduos: os segundos molares inferiores, o segundo molar superior do lado esquerdo, o primeiro molar inferior do lado direito, os caninos superiores e o incisivo central inferior do lado esquerdo (Prancha III, figuras C e D). Do lado esquerdo, apresentou oclusão Classe I de Angle e do lado direito o primeiro molar inferior permanente ainda estava em erupção. A radiografia panorâmica (Prancha III, figura E) confirmou os achados clínicos e evidenciou que o primeiro molar superior direito permanente apresentou raiz única. A medição do primeiro molar inferior permanente esquerdo determinou a presença de hipotaurodontia.

Foram examinados quatro indivíduos de duas gerações. A figura 4 mostra as alterações de número da dentição permanente dos indivíduos examinados. O exame revelou que a mãe (III:8) do caso-índice tinha hipodontia e o pai (III:9), oligodontia. A prancha IV mostra as radiografias panorâmicas dos indivíduos examinados da família II. O heredograma (Figura 5) sugeriu um modo de herança autossômico dominante.



PRANCHA III: Características clínicas e radiográficas do caso-índice (IV:5) da família II. A - Fotografia extrabucal do rosto. B - Fotografia dos pés. Note-se braquidilia do quarto dedo do pé direito (seta). C e D - Fotos intrabucais em vista oclusal. E - Radiografia panorâmica mostrando agenesia de desessete dentes permanentes (asteriscos), retenção de dentes decíduos e anomalias radiculares dos primeiros molares permanentes (superior direito com raiz única e inferior esquerdo com taurodontia).



PRANCHA IV: Radiografias panorâmicas dos indivíduos examinados da família II. A - Mãe do caso-índice (III:8) com hipodontia. B - Pai do caso-índice (III:9) com oligodontia, rotação dos pré-molares superiores e retenção de molares e caninos decíduos. C - Meio-irmã do caso-índice (IV:4) com dentição permanente completa. * = dentes ausentes.

Figura 4: Alterações de número na dentição permanente dos indivíduos examinados da família II.

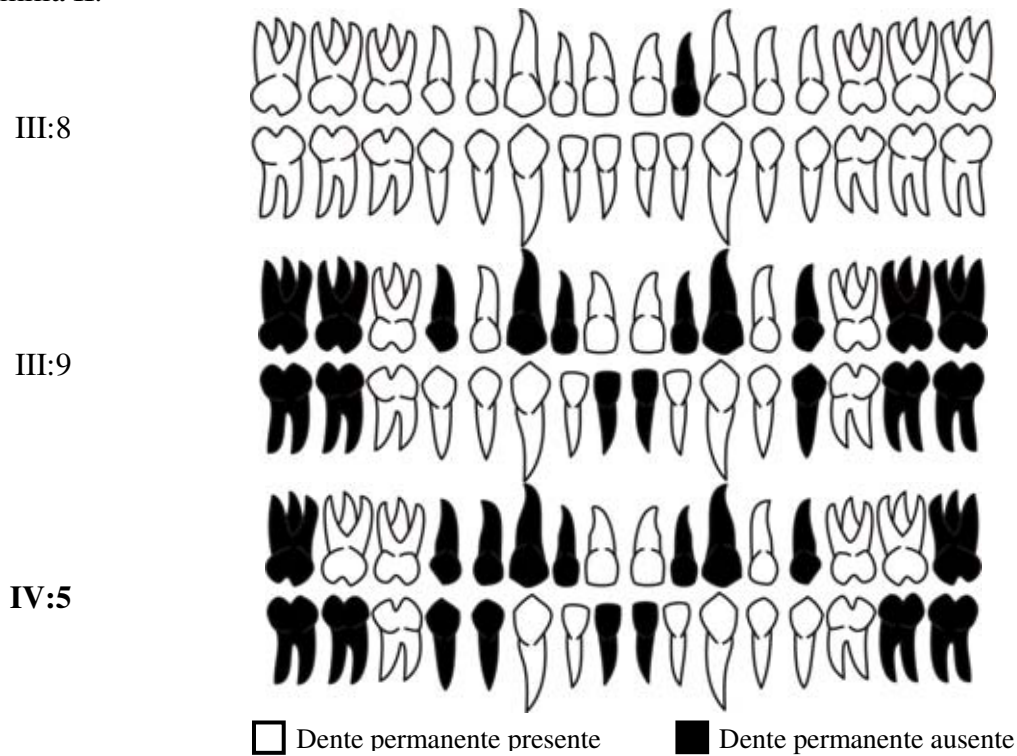
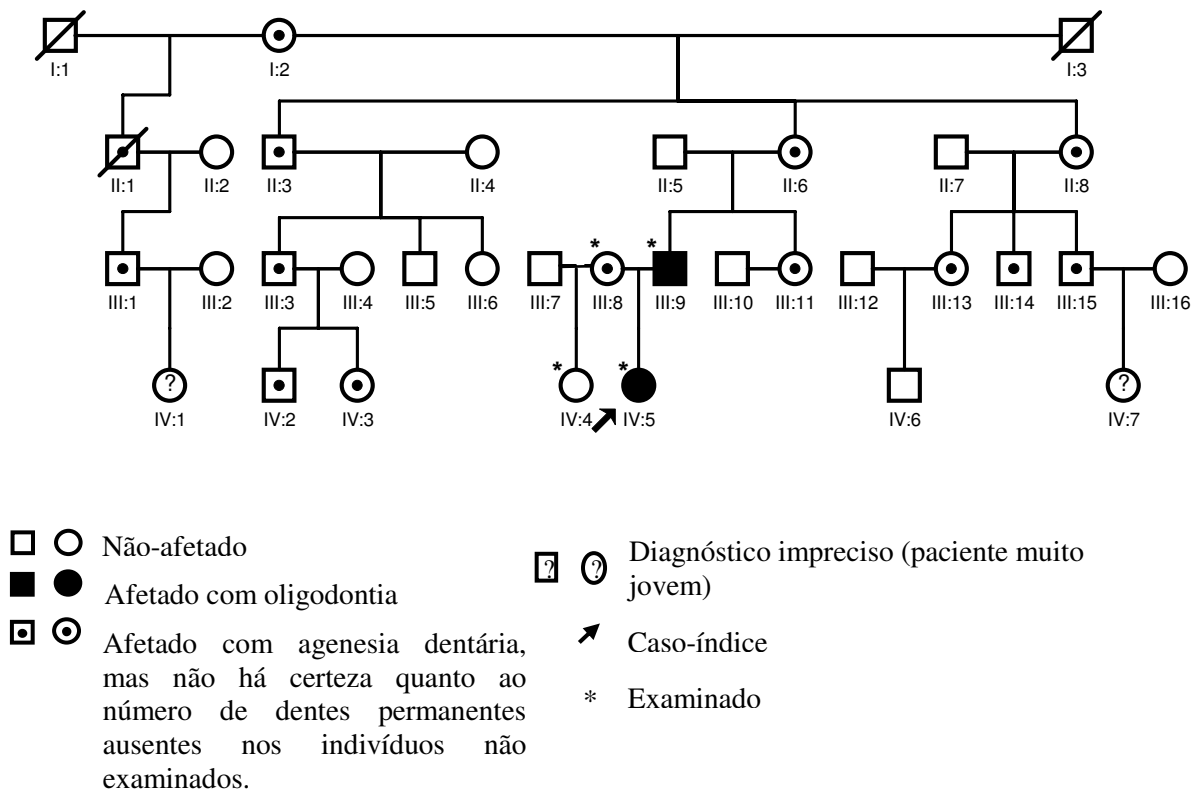


Figura 5: Heredograma da família II



As alterações do desenvolvimento dentário observadas nos indivíduos examinados da família II estão resumidas na tabela 6.

Tabela 6: Alterações do desenvolvimento dentário observados nos indivíduos examinados da família II.

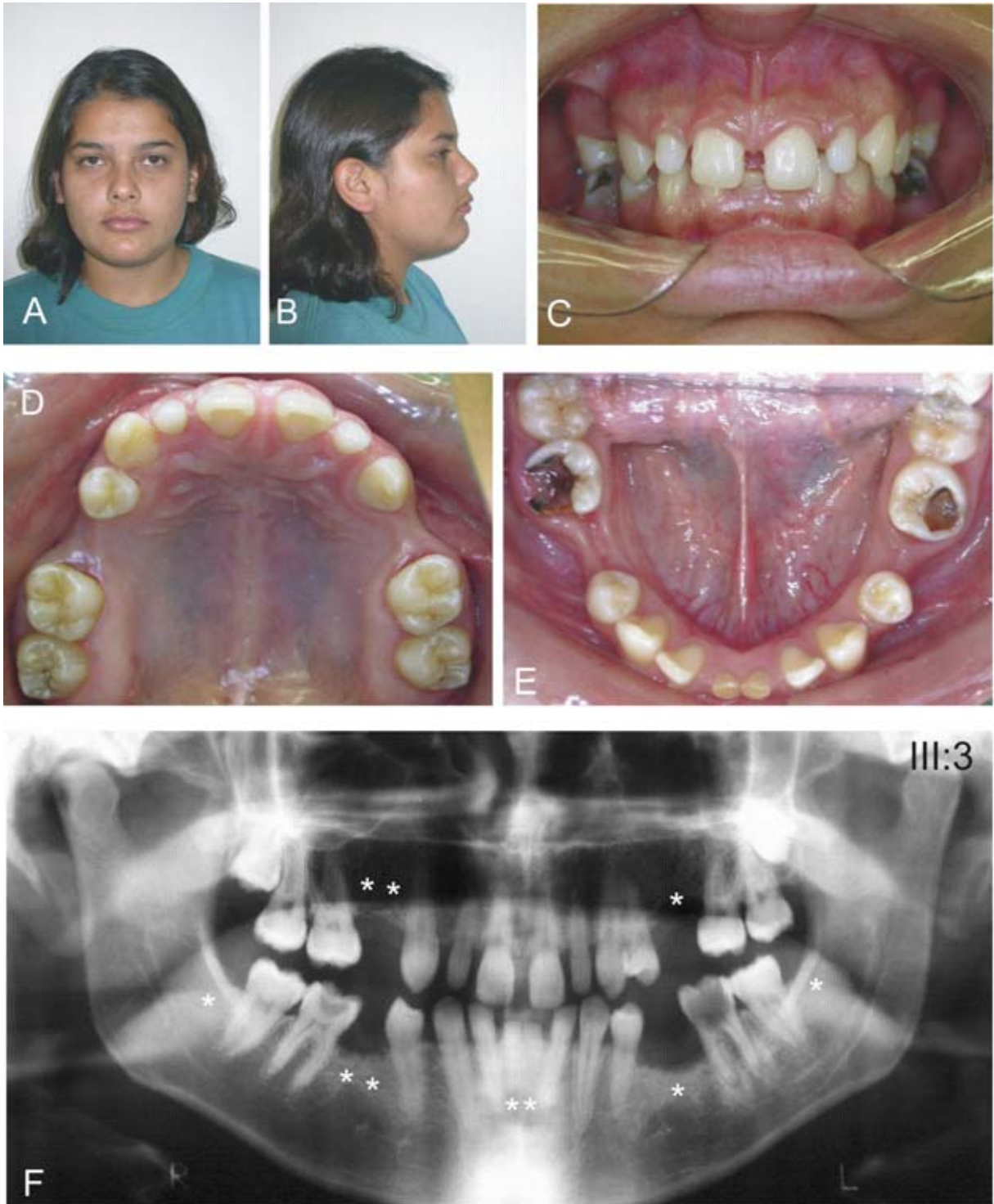
Indivíduo	Gênero	Idade	Agenesia dentária	Retenção de dente decíduo	Taurodontia
III:8	M	39	+	+	-
III:9	F	34	+	-	-
IV:4	F	14	-	-	-
IV:5	F	11	+	+	+

FAMÍLIA COM AGENESIA DENTÁRIA E CÂNCER CÓLON-RETAL

Família III

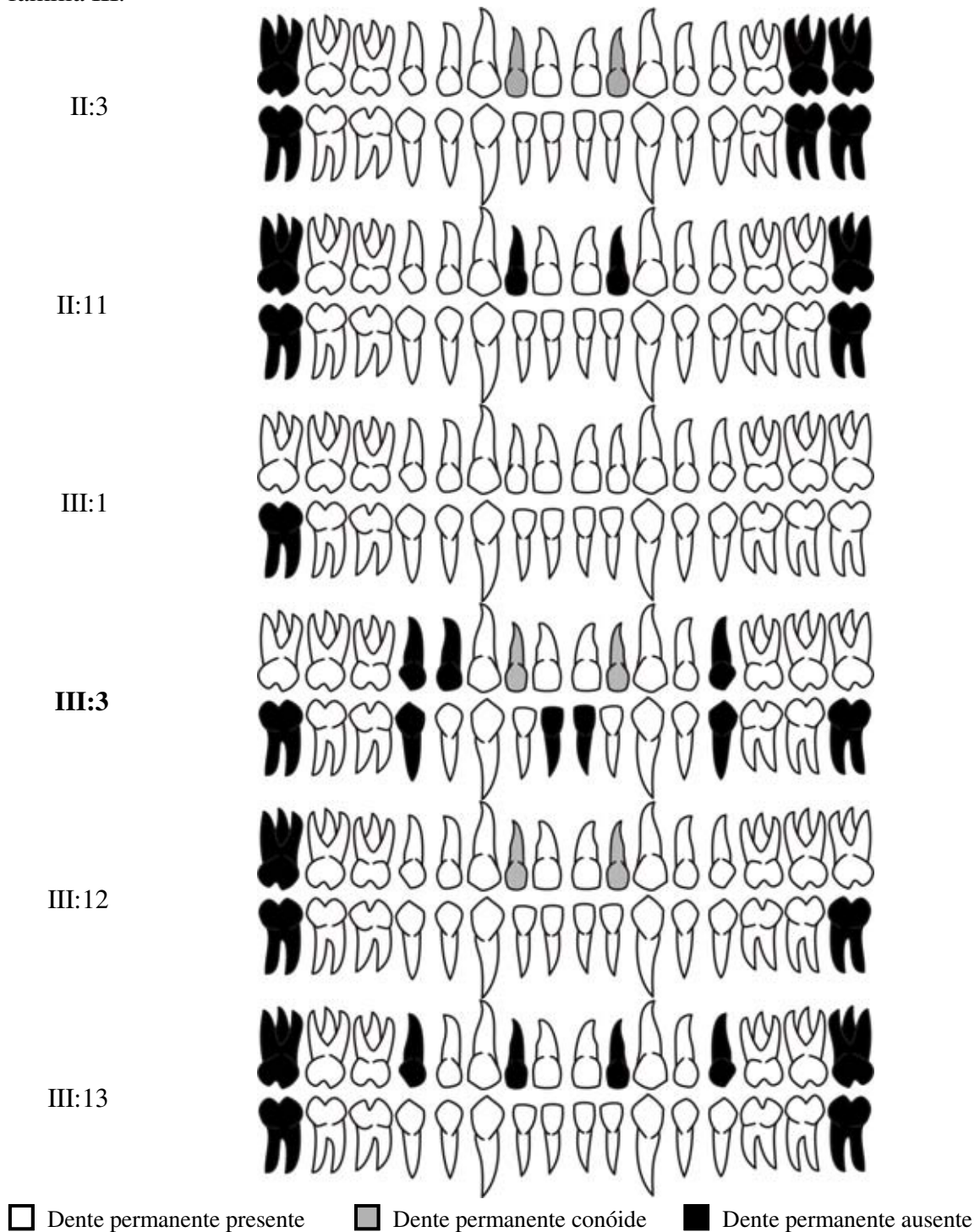
O caso-índice (III:3, figura 7), gênero feminino, foi referida à Clínica de Atendimento a Pacientes Portadores de Anomalias Dentárias do HUB e iniciou acompanhamento aos 22 anos. O exame físico extrabucal não revelou alterações (Prancha V, figuras A e B). Ao exame intrabucal, foi verificada a ausência de nove dentes permanentes (Figura 6). Foi observada também mordida profunda, hipoplasia do esmalte nos incisivos centrais superiores (Prancha V, figura C), incisivos laterais superiores conóides (Prancha V, figura D), retenção dos incisivos centrais inferiores decíduos e rotação do primeiro pré-molar inferior do lado direito (Prancha V, figura E). Não foi possível estabelecer o tipo de oclusão, segundo Angle, em função da extensa destruição da coroa dos primeiros molares inferiores permanentes em decorrência de lesão de cárie. A radiografia panorâmica (Prancha V, figura F) confirmou os achados clínicos.

Dez indivíduos de duas gerações foram examinados. A figura 6 mostra as alterações de número da dentição permanente dos indivíduos examinados.



PRANCHA V: Características clínicas e radiográficas do caso-índice (III:3) da família III. A e B - Fotos extrabucais. C - Fotografia intrabucal em vista frontal. Note-se incisivos laterais superiores conóides e mordida profunda. D e E - Fotografias intrabucais em vista oclusal. Note-se diastemas, retenção de dentes decíduos e rotação de pré-molar. F - Radiografia panorâmica mostrando ausência de nove dentes permanentes (asteriscos).

Figura 6: Alterações de número na dentição permanente dos indivíduos examinados da família III.

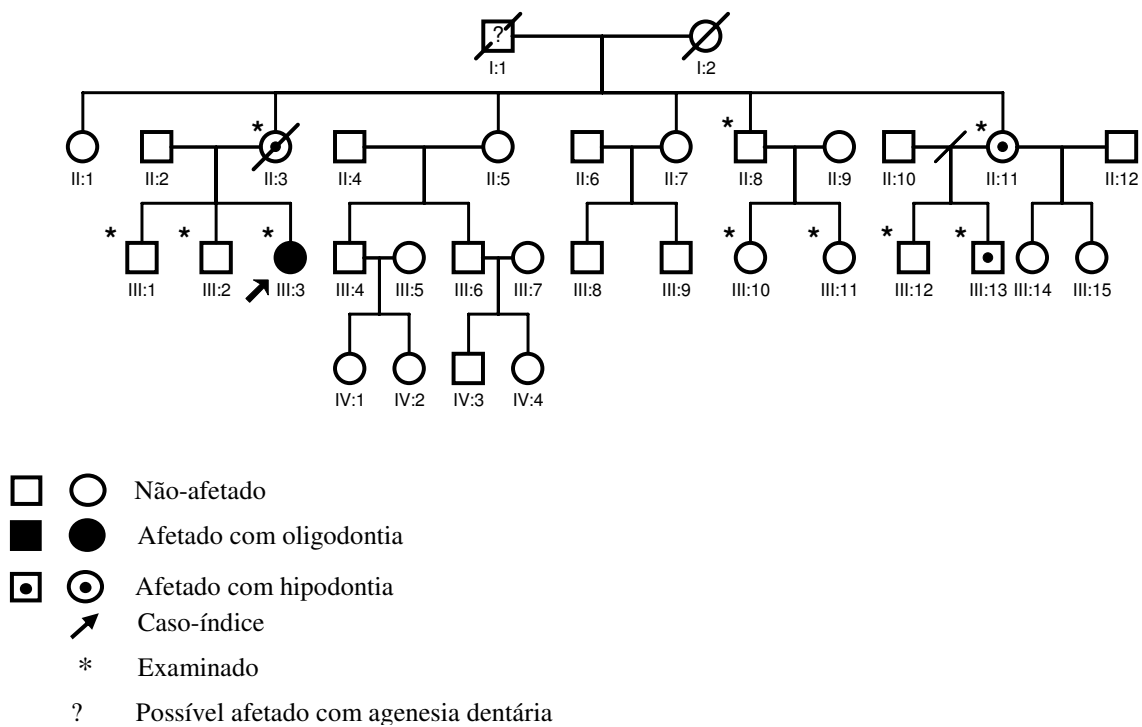


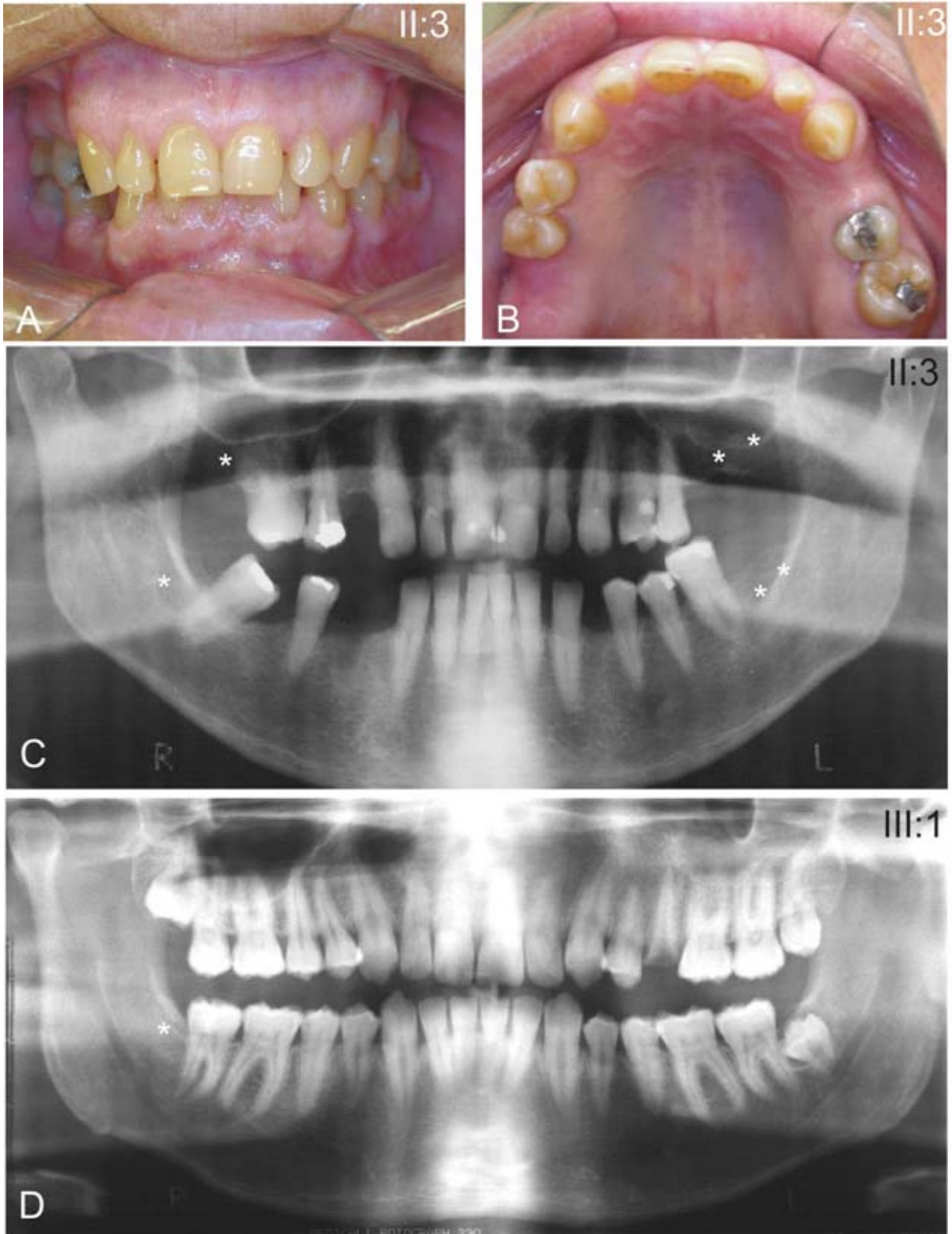
O exame revelou que a mãe (II:3) do caso-índice era afetada com hipodontia e incisivos laterais superiores conóides (Prancha VI, figuras A e B). Sua radiografia panorâmica (Prancha VI, figura C) apresentou imagem sugestiva de calcificação completa da câmara pulpar dos molares remanescentes e de nódulo pulpar nos pré-molares

inferiores. Ela faleceu durante a realização deste estudo em decorrência de câncer cólon-retal. Suspeitava também que seu pai, o avô do caso-índice (I:1), havia falecido em decorrência de câncer cólon-retal. A imagem sugestiva da presença de nódulo pulpar também foi verificada nos molares permanentes com rizogênese completa na radiografia panorâmica de um irmão (III:1) do caso-índice, que apresentou agenesia de apenas um terceiro molar (Prancha VI, figura D). O exame também revelou que uma tia (II:11) e um primo (III:13) do caso-índice apresentavam hipodontia, e que outro primo (III:12) apresentou incisivos laterais superiores permanentes conóides associados a agenesia de terceiros molares. A prancha VII mostra as radiografias panorâmicas destes familiares (II:11, III:12 e III:13).

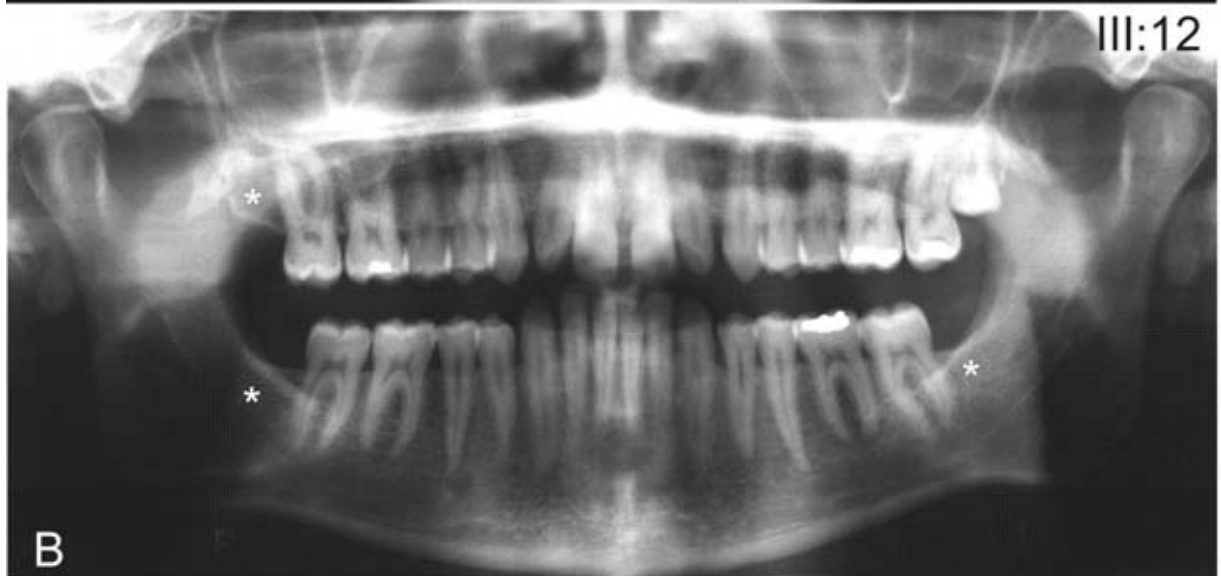
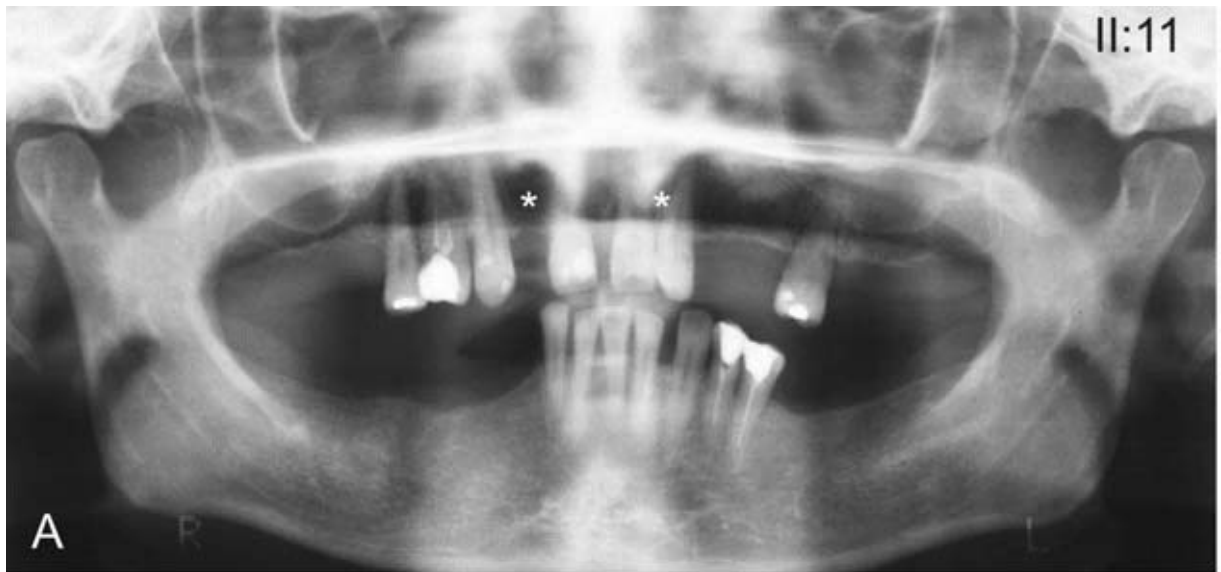
O heredograma (Figura 7) sugeriu um modo de herança autossômico dominante.

Figura 7: Heredograma da família III





PRANCHA VI: Características clínicas e radiográficas de indivíduos da família III. A e B - Fotografias intrabucais da mãe do caso-índice (II:3). Note-se incisivos laterais superiores conóides. C - Radiografia panorâmica mostrando ausência congênita de molares (asteriscos). Os outros dentes ausentes foram perdidos em decorrência de cárie. Observe-se imagem sugestiva de calcificação completa da câmara pulpar dos molares remanescentes e de calcificação em forma de nódulo pulpar nos pré-molares inferiores. D - Radiografia panorâmica de um irmão do caso-índice (III:1) mostrando agenesia de terceiro molar (asterisco). Observe-se também imagem sugestiva de calcificação em forma de nódulo pulpar nos molares com rizogênese completa.



PRANCHA VII - Radiografias panorâmicas de indivíduos com agenesia dentária da família III. A - Tia do caso-índice (II:11) com hipodontia. B - Primo do caso-índice (III:12) com agenesia de terceiros molares e incisivos laterais superiores conóides. C - Primo do caso-índice (III:13) com hipodontia e retenção do canino esquerdo e segundo molar direito superiores decíduos. * = dentes ausentes.

As alterações do desenvolvimento dentário observadas nos indivíduos examinados da família III estão resumidas na tabela 7.

Tabela 7: Alterações de número na dentição permanente dos indivíduos examinados da família III.

Indivíduo	Gênero	Idade	Agenesia dentária	Retenção de dente decíduo	Dente conóide	Erupção ectópica de caninos	DDE
II:3	F	60	+	-	+	-	-
II:8	M	49	-	-	NA	NA	NA
II:11	F	45	+	-	-	+	-
III:1	M	25	+	-	-	-	+
III:2	M	23	-	-	-	-	-
III:3	F	22	+	+	+	-	+
III:10	F	11	-	-	-	-	+
III:11	F	9	-	-	-	-	+
III:12	M	27	+	-	+	-	-
III:13	M	26	+	+	-	+	-

NA = A característica não se aplica. Não foi possível observar, pois o paciente usa próteses totais.

FAMÍLIAS COM AGENESIA DENTÁRIA E DENTES SUPRANUMERÁRIOS.

Família IV

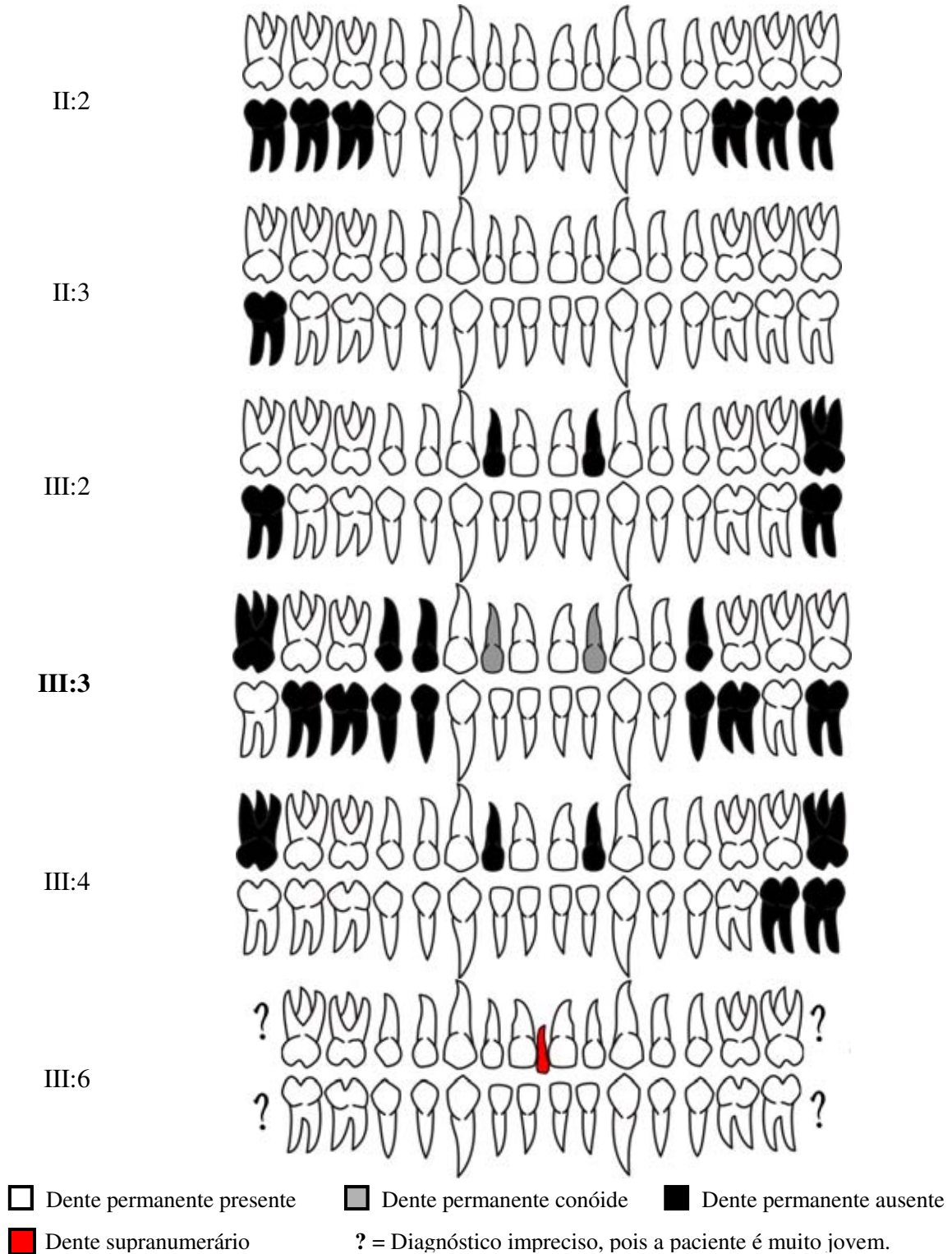
O caso-índice (III:5, figura 9), gênero feminino, iniciou o acompanhamento na Clínica de Atendimento a Pacientes Portadores de Anomalias Dentárias do HUB aos 20 anos. O exame físico extrabucal não revelou alterações (Prancha VIII, figuras A e B). Ao exame intrabucal, foi verificada a ausência de onze dentes permanentes (Figura 8). Foi observada retenção do canino superior direito e dos segundos molares superiores decíduos (Prancha VIII, figuras D e E), incisivos laterais superiores conóides, erupção ectópica do canino superior permanente direito e mordida profunda (Prancha VIII, figura C). A radiografia panorâmica confirmou os achados clínicos (Prancha VIII, figura F).



PRANCHA VIII: Características clínicas e radiográficas do caso-índice (III:3) da família IV. A e B - Fotografias extrabucais. C - Fotografia intrabucais em vista frontal. Note-se mordida profunda anterior e incisivos laterais superiores conóides. D e E - Fotos intrabucais em vista lateral. F - Radiografia panorâmica mostrando ausência de onze dentes permanentes (asteriscos) e retenção de dentes decíduos.

Foram examinados onze indivíduos de duas gerações. A figura 8 mostra as alterações de número da dentição permanente dos indivíduos examinados.

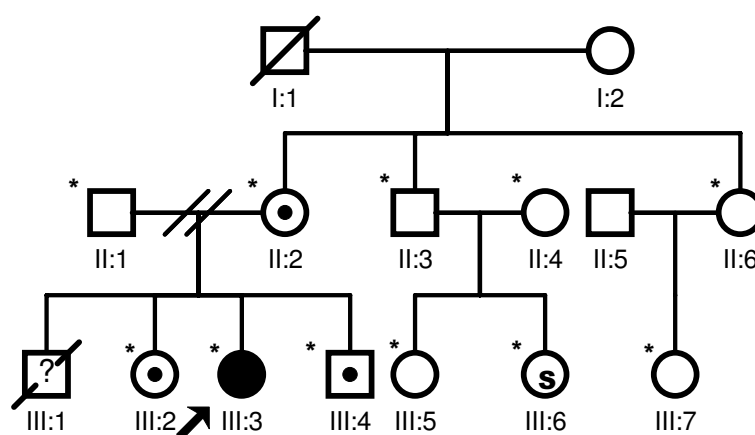
Figura 8: Alterações de número na dentição permanente dos indivíduos examinados da família IV.



A prancha IX mostra as radiografias panorâmicas da mãe (II:2), da irmã (III:2) e do irmão (III:4) do caso-índice, que apresentaram hipodontia.

O heredograma (Figura 9) sugeriu um modo de herança autossômico dominante com expressividade variável da agenesia dentária.

Figura 9: Heredograma da família IV.



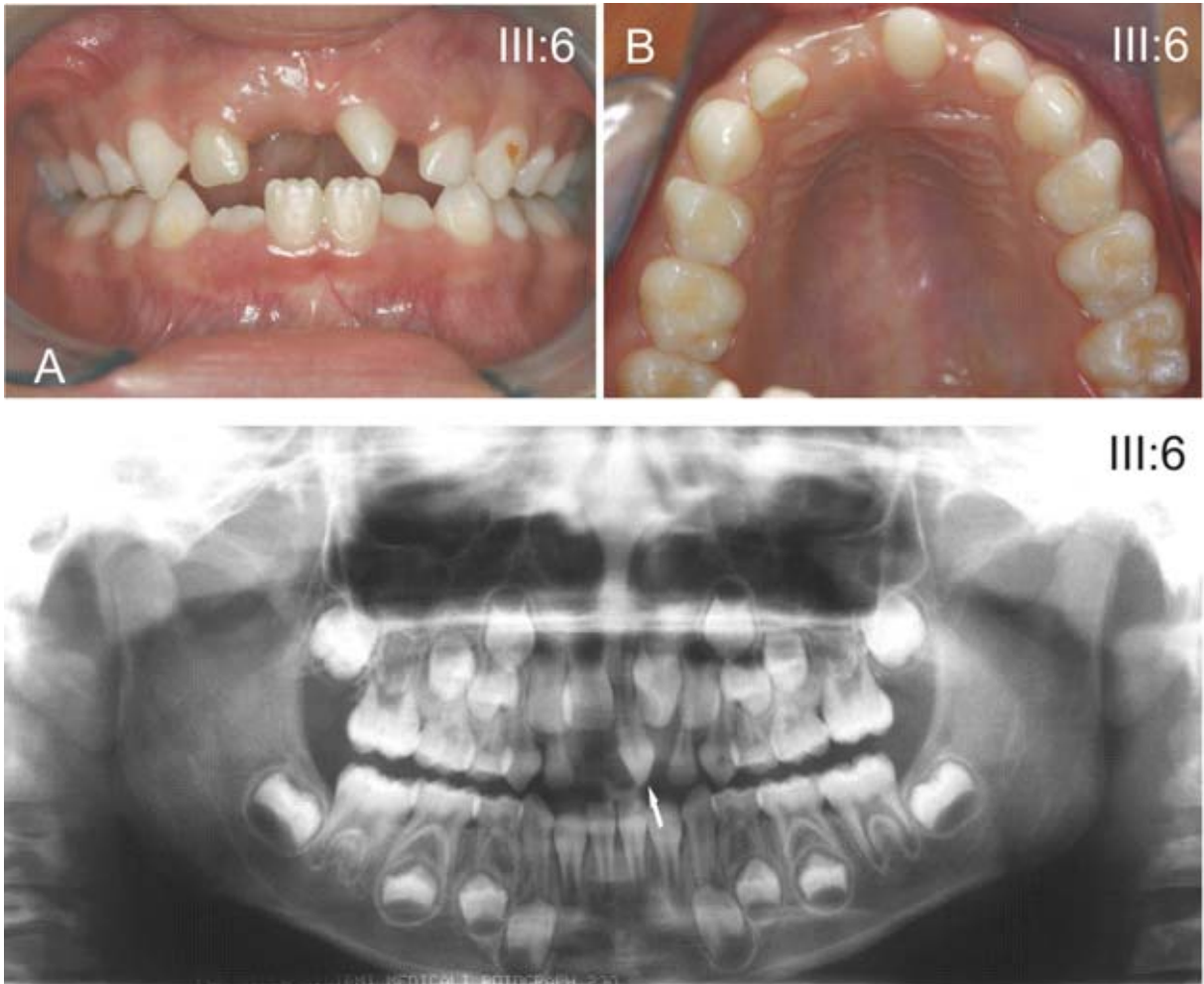
- | | | | | | |
|----|----|----------------------------|----|----|--|
| □ | ○ | Não-afetado | □? | ○? | Possível afetado por agenesia dentária |
| ■ | ● | Afetado com oligodontia | ↗ | | Caso-índice |
| ◻ | ◉ | Afetado com hipodontia | * | | Examinado |
| ◻S | ◉S | Afetado com supranumerário | | | |

Uma prima (III:6) do caso-índice, 6 anos de idade, cujo pai (II:3) relatou agenesia de um terceiro molar, apresentou um dente conóide supranumerário erupcionado na região do incisivo central superior esquerdo (Prancha X, figuras A e B). A radiografia panorâmica (Prancha X, figura C) mostrou que todos os dentes permanentes estavam em desenvolvimento, exceto os terceiros molares.

As alterações do desenvolvimento dentário observadas nos indivíduos examinados estão resumidas na tabela 8.



PRANCHA IX: Radiografias panorâmicas dos indivíduos com hipodontia da família IV. A - Mãe do caso-índice (II:2). B - Irmã do caso-índice (III:2) com hipodontia e rotação de pré-molares. C - Irmão do caso-índice (III:4) com hipodontia, retenção do canino inferior esquerdo e rotação de pré-molares. * = dentes ausentes.



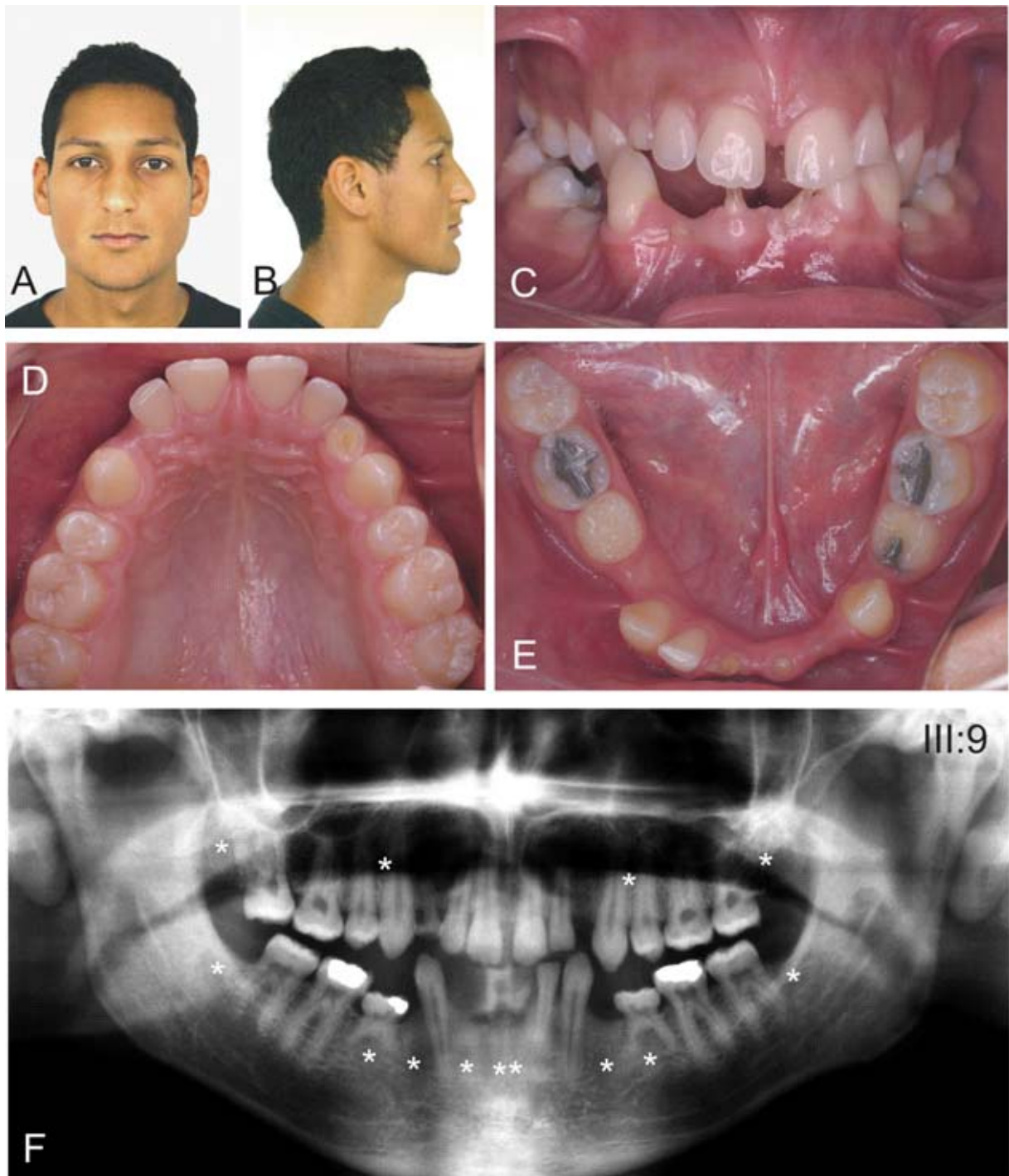
PRANCHA X: Características clínicas e radiográficas da prima do caso-índice (III:6) da família IV com dente supranumerário. A - Fotografia intrabucal em vista frontal. Note-se dente supranumerário erupcionado na região do incisivo central superior esquerdo. B - Fotografia intrabucal em vista oclusal da maxila. C - Radiografia panorâmica mostrando a presença do dente supranumerário (seta) e de todos os dentes permanentes em desenvolvimento, exceto os terceiros molares.

Tabela 8: Alterações do desenvolvimento dentário observados nos indivíduos examinados da família IV.

Indivíduo	Gênero	Idade	Agenesia dentária	Retenção de dente decíduo	Dente conóide	Dente supra-numerário	Erupção ectópica de caninos	Rotação de pré-molares	DDE
II:1	M	50	-	-	-	-	-	-	-
II:2	F	46	+	-	-	-	-	-	-
II:3	M	46	-	-	-	-	-	-	-
II:4	F	33	-	-	-	-	-	-	-
II:6	F	40	-	-	-	-	-	-	-
III:2	F	26	+	-	-	-	+	+	+
III:3	F	20	+	+	+	-	-	-	-
III:4	M	22	+	+	-	-	-	+	+
III:5	F	13	-	-	-	-	+	-	+
III:6	F	6	-	-	-	+	-	-	+
III:7	F	4	-	-	-	-	-	-	+

Família V

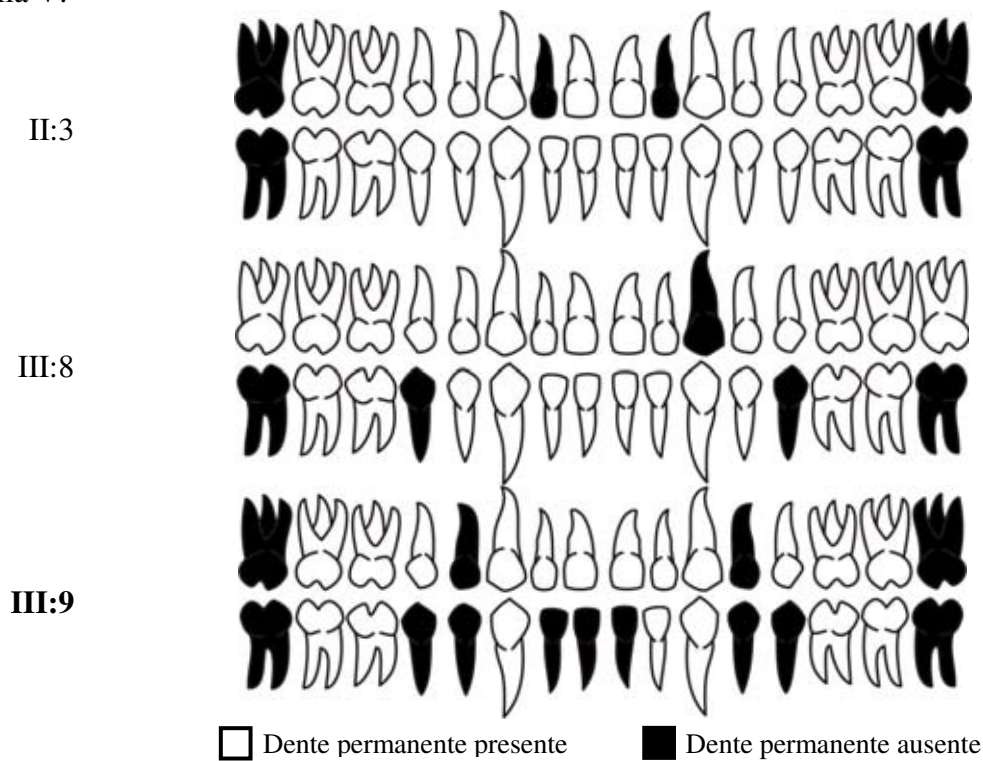
O caso-índice (III:9, figura 11), gênero masculino, foi referido à Clínica de Atendimento a Pacientes Portadores de Anomalias Dentárias do HUB aos 17 anos. O exame físico extrabucal mostrou alteração no perfil facial, com a presença de prognatismo mandibular (Prancha XI, figuras A e B). Ao exame intrabucal, foi verificada ausência de treze dentes permanentes (Figura 10). Os dentes decíduos retidos foram o canino superior direito, os incisivos centrais inferiores, que se apresentaram desgastados; e os segundos molares inferiores (Prancha XI, figuras C, D e E). Foi verificada ainda erupção ectópica do canino superior direito (Prancha XI, figura D), mordida profunda anterior, mordida cruzada posterior do lado direito (Prancha XI, figura C) e oclusão classe III de Angle. A radiografia panorâmica (Prancha XI, figura F) confirmou os achados clínicos e evidenciou o aspecto de anquilose dos segundos molares inferiores decíduos retidos.



PRANCHA XI: Características clínicas e radiográficas do caso-índice (III:9) da família V. A e B - Fotos extrabucais. Note-se prognatismo mandibular. C - Fotografia intrabucal em vista frontal. Note-se mordida profunda anterior, mordida cruzada posterior do lado direito, diastema maxilar mediano e dentes decíduos retidos. D e E - Fotografias intrabucais em vista oclusal. F - Radiografia panorâmica mostrando ausência de treze dentes permanentes (asteriscos), retenção de dentes decíduos e imagem sugestiva de anquilose dos segundos molares inferiores decíduos.

Foram examinados sete indivíduos de duas gerações. O exame revelou que um tio (II:3) e uma prima (III:8) do caso-índice eram afetados com hipodontia. A figura 10 mostra as alterações de número da dentição permanente dos indivíduos examinados.

Figura 10: Alterações de número na dentição permanente dos indivíduos examinados da família V.



Para a construção do heredograma (Figura 11), os indivíduos residentes em Brasília foram examinados e os não residentes informaram por telefone se apresentavam agenesia dentária e/ou dentes supranumerários. O heredograma sugeriu um modo de herança autossômico dominante da agenesia dentária, com expressividade variável e penetrância incompleta. Foi relatado que um indivíduo (III:1) teve agenesia do segundo pré-molar inferior esquerdo e dos terceiros molares inferiores. Também foi relatado que dois indivíduos haviam sido submetidos à extração de dentes supranumerários, um indivíduo (III:4) removeu dois dentes conóides na região anterior da maxila e o outro (III:12), um dente supranumerário na região anterior da mandíbula. As alterações do desenvolvimento dentário observadas nos indivíduos examinados estão resumidas na tabela 9.

Figura 11: Heredograma da família V.

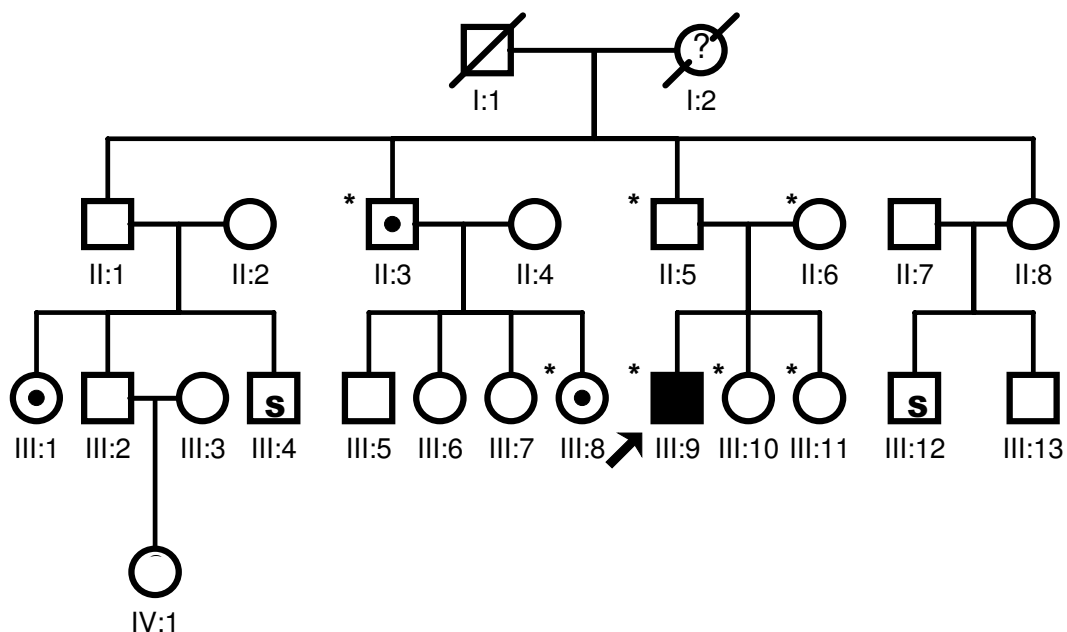


Tabela 9: Alterações do desenvolvimento dentário observados nos indivíduos examinados da família V.

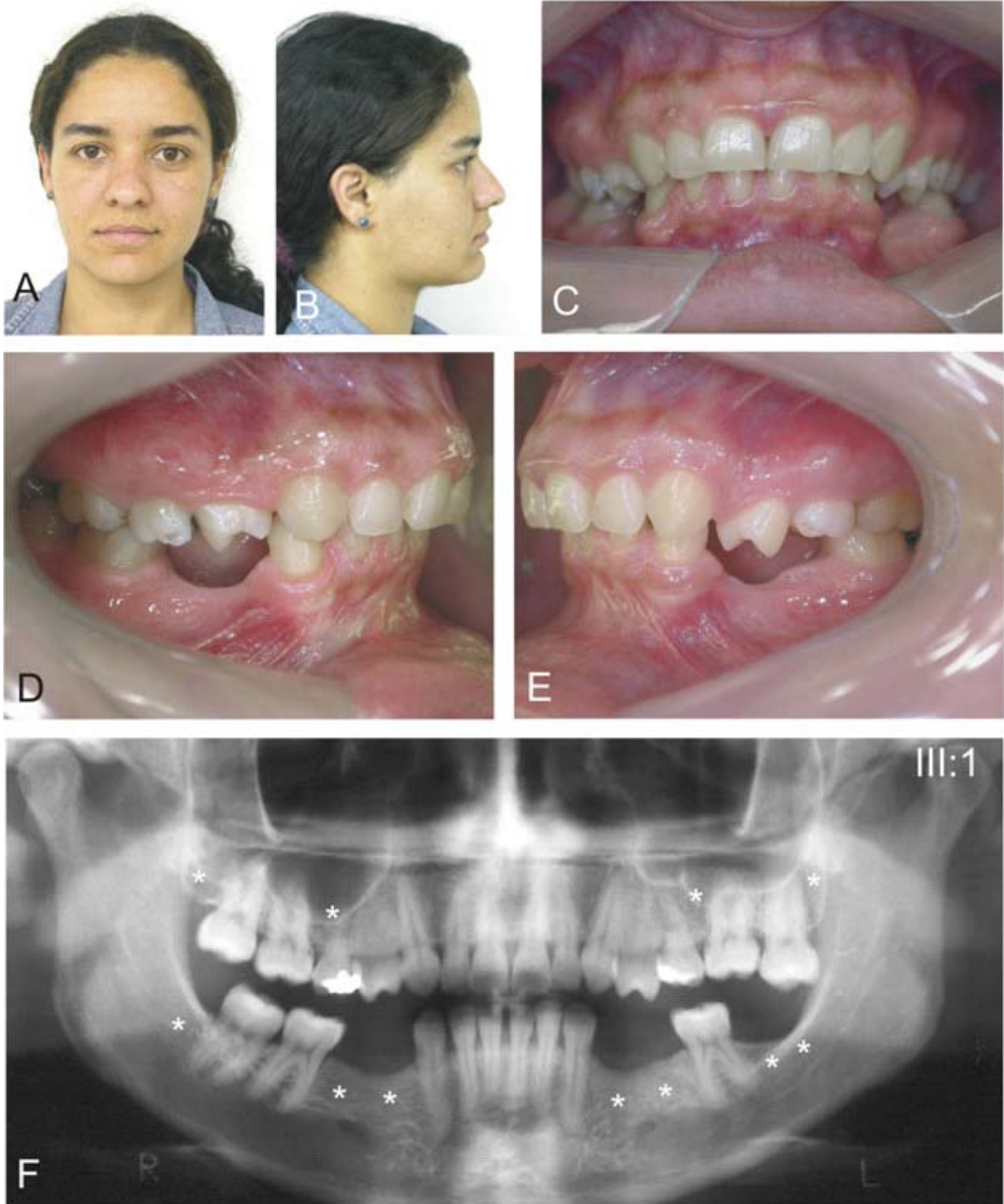
Indivíduo	Gênero	Idade	Agnesia dentária	Retenção de dente decíduo	Erupção ectópica de caninos	DDE
II:3	M	52	+	-	+	-
II:5	M	50	-	-	-	-
II:6	F	37	-	-	-	-
III:8	F	19	+	+	-	-
III:9	M	17	+	+	+	+
III:10	F	14	-	-	-	+
III:11	F	11	-	-	-	+

FAMÍLIA COM AGENESIA DENTÁRIA E TAURODONTIA

Família VI

O caso-índice (III:11, figura 13), gênero feminino, iniciou o acompanhamento na Clínica de Atendimento a Pacientes Portadores de Anomalias Dentárias do HUB aos 25 anos de idade. O exame físico extrabucal não revelou alterações (Prancha XII, figuras A e B). Ao exame intrabucal, foi verificada a ausência de onze dentes permanentes (Figura 12). Foi observada também retenção dos segundos molares superiores decíduos, hipoplasia do esmalte em forma de ponto na face vestibular destes dentes, extrusão e rotação dos primeiros pré-molares superiores, mordida profunda e oclusão classe I de Angle (Prancha XII, figuras C, D e E). A radiografia panorâmica (Prancha XII, figura F) confirmou os achados clínicos e permitiu verificar a presença de hipotaurodontia nos primeiros molares inferiores permanentes.

Foram examinados dezesseis familiares de três gerações. A figura 12 mostra as alterações de número da dentição permanente dos indivíduos examinados. A prancha XIII mostra as radiografias panorâmicas da mãe (II:5) e das irmãs (III:13 e III:14) do caso-índice, afetadas com hipodontia. Não foi possível sugerir o modo de herança da agenesia dentária nesta família, pois apenas a mãe e as irmãs, além do caso-índice, apresentaram agenesia dentária e não há informações a respeito das gerações anteriores (Figura 13). As alterações do desenvolvimento dentário observadas nos indivíduos examinados estão resumidas na tabela 10. Uma irmã (III:13) do caso-índice também apresentou hipotaurodontia e a outra (III:14), mesotaurodontia (Prancha XIII, figuras B e C). A rotação de pré-molares foi observada nesta família, apenas nos indivíduos que apresentaram oligodontia (Prancha XII, figura F) ou hipodontia (Prancha XIII, figuras A, B e C).



PRANCHA XII: Características clínicas e radiográficas do caso-índice (III:11) da família VI. A e B - Fotografias extrabucais. C - Fotografia intrabucal em vista frontal. Note-se mordida profunda anterior. D e E - Fotos intrabucais em vista lateral. Note-se extrusão e rotação dos primeiros pré-molares superiores, retenção dos segundos molares superiores decíduos e oclusão classe I de Angle. F - Radiografia panorâmica mostrando ausência de onze dentes permanentes (asteriscos), retenção dos segundos molares superiores decíduos e hipotaurodontia dos primeiros molares inferiores permanentes.



PRANCHA XIII: Radiografias panorâmicas dos indivíduos com hipodontia da família VI. A - Mãe do caso-índice (II:4). B - irmã do caso-índice (III:13) com hipodontia, retenção dos segundos molares inferiores decíduos e hipotaurodontia dos primeiros molares inferiores permanentes. C - irmã do caso-índice (III:14) com hipodontia, retenção de segundos molares decíduos e mesotaurodontia dos primeiros molares inferiores permanentes. * = dentes ausentes

Figura 12: Alterações de número na dentição permanente dos indivíduos examinados da família VI.

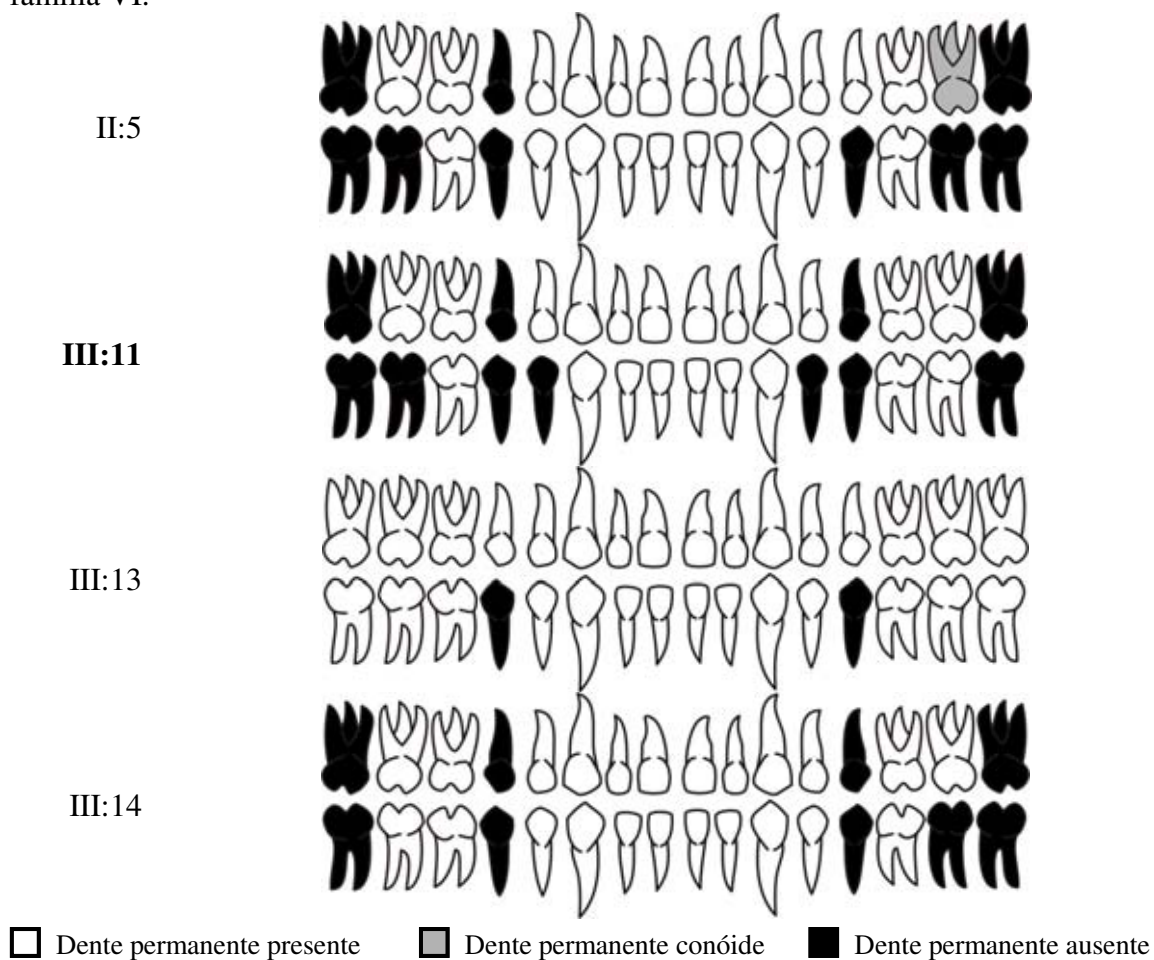
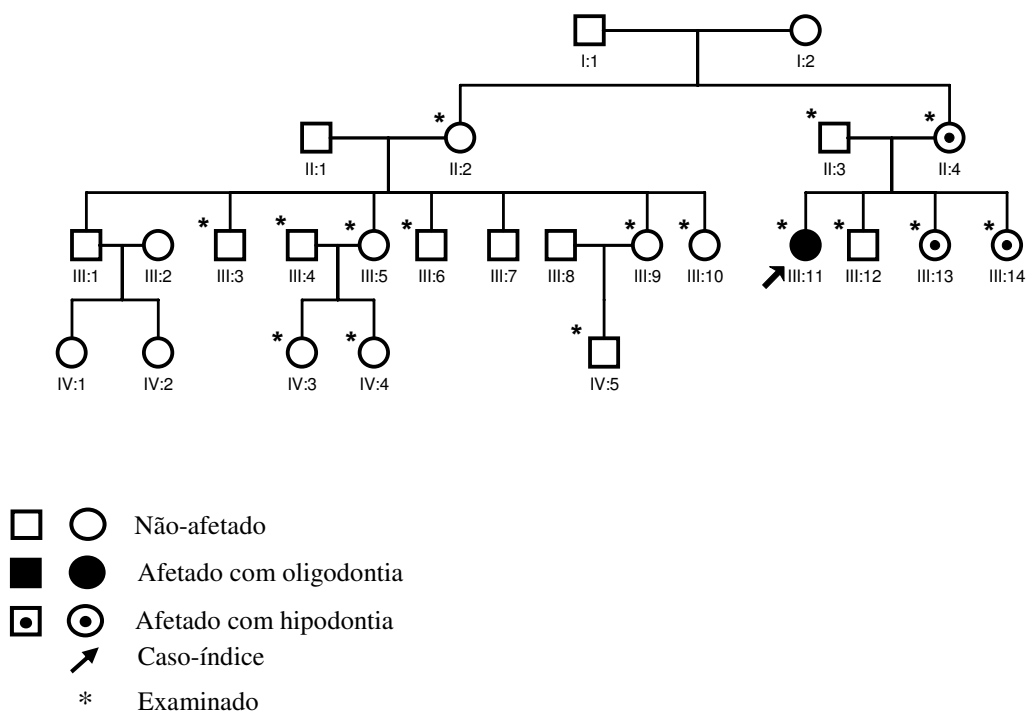


Tabela 10: Alterações do desenvolvimento dentário observados na família VI.

Indivíduo	Gênero	Idade	Agenesia dentária	Dente conóide	Taurodontia	Retenção de dente decíduo	Rotação de pré-molares	DDE
II:2	F	46	-	-	-	-	-	-
II:3	M	46	-	-	-	-	-	+
II:4	F	42	+	+	NA ^a	-	+	-
III:3	M	30	-	-	-	-	-	-
III:4	M	28	-	-	-	-	-	-
III:5	F	29	-	-	-	+	-	+
III:6	M	23	-	-	-	-	-	+
III:9	F	20	-	-	-	-	-	+
III:10	F	10	-	-	-	-	-	+
III:11	F	25	+	-	+	+	+	+
III:12	M	23	-	-	-	-	-	+
III:13	F	18	+	-	+	+	+	+
III:14	F	12	+	-	+	+	+	+
IV:3	F	10	-	-	-	-	-	+
IV:4	F	8	-	-	-	-	-	+
IV:5	M	5	-	-	NA ^b	-	-	+

NA = A característica não se aplica: ^a A paciente não tem 1^{os} molares; ^b 1^{os} molares com rizogênese incompleta

Figura 13: Heredograma da família VI.



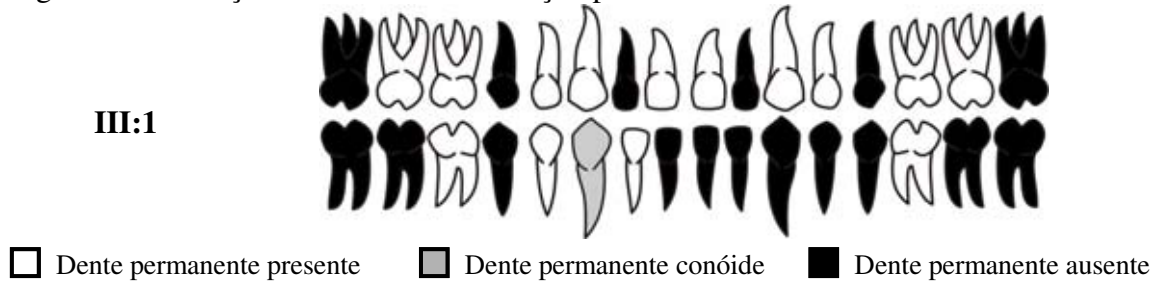
CASO ESPORÁDICO DE OLIGODONTIA

Família VII

O caso-índice (III:1 figura 15), gênero masculino, iniciou o acompanhamento na Clínica de Atendimento a Pacientes Portadores de Anomalias Dentárias do HUB aos 24 anos. O exame físico extrabucal mostrou a presença de prognatismo mandibular (Prancha XIV, figuras A e B). Ao exame intrabucal, foi verificada a ausência de dezessete dentes permanentes (Figura 14). Na maxila, o segundo molar decíduo esquerdo se apresentou retido (Prancha XIV, figura F). Nos locais em que os dentes permanentes inferiores estavam ausentes, os predecessores decíduos permaneceram retidos no arco (Prancha XIV, figura G). Os dentes decíduos apresentaram desgaste incisal/oclusal. O canino inferior direito apresentou-se conóide (Prancha XIV, figura G). Foi verificada extrusão dos incisivos centrais superiores e do segundo molar superior do lado esquerdo, mordida profunda anterior, mordida cruzada do primeiro molar inferior do lado direito, oclusão

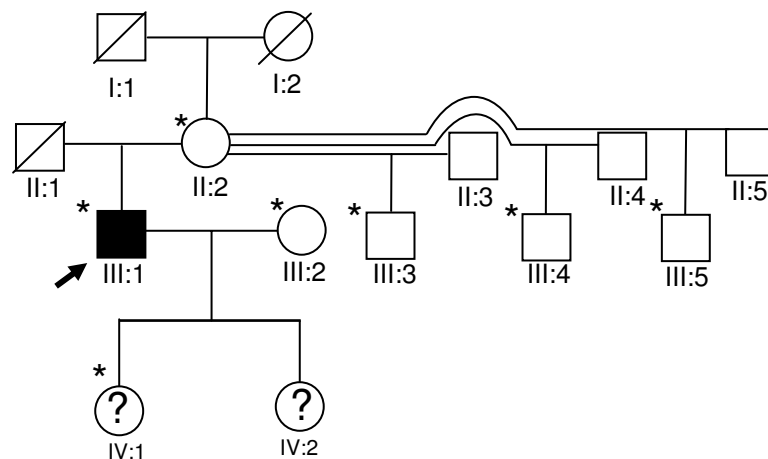
classe III de Angle do lado direito e classe I do lado esquerdo (Prancha XIV, figuras C, D e E). A radiografia panorâmica (Prancha XIV, figura H) revelou dilaceração radicular do terço apical do canino superior direito.

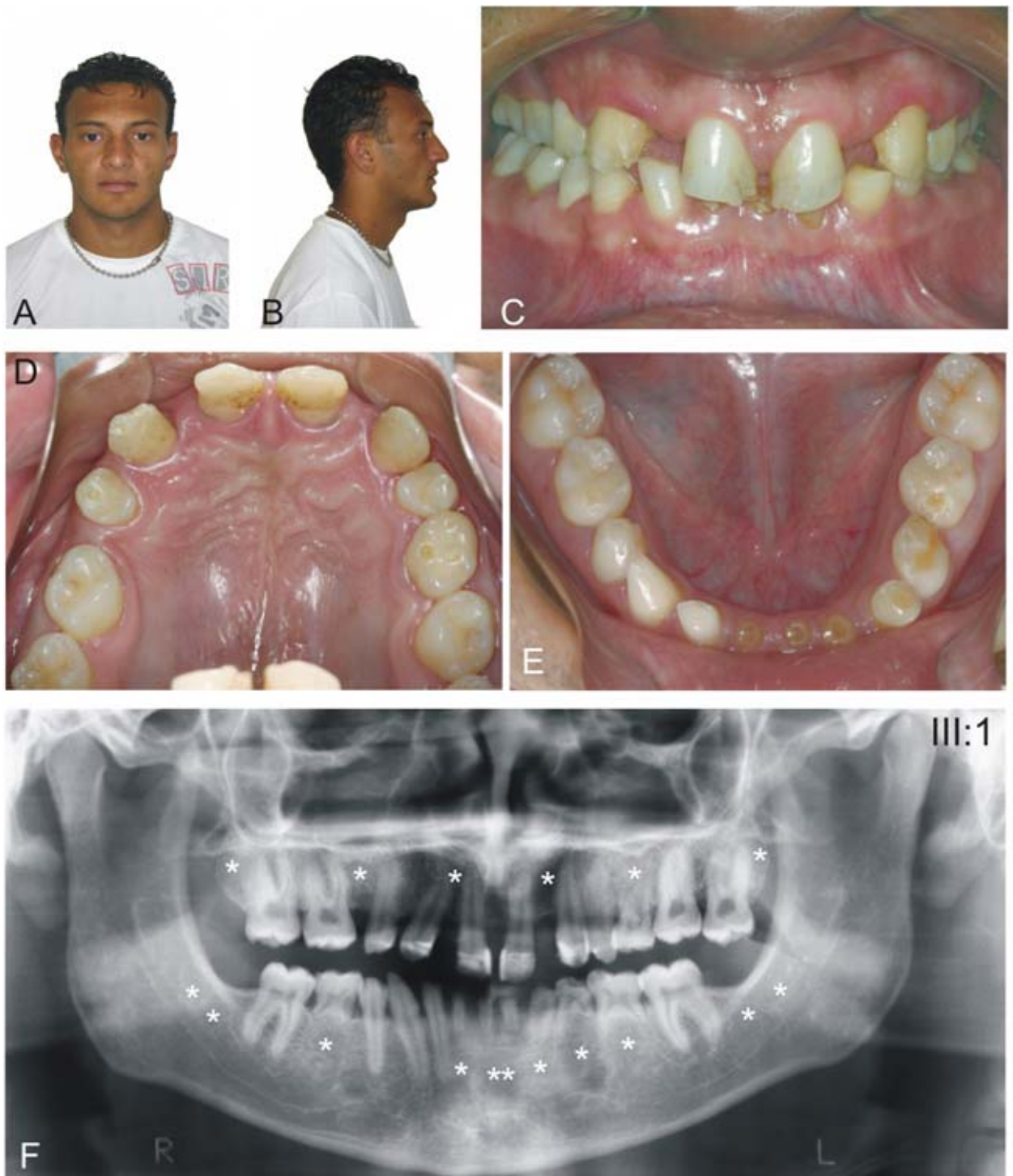
Figura 14: Alterações de número da dentição permanente do caso-índice



Foram examinados sete indivíduos em três gerações. Um irmão (III:4) do caso-índice apresentou agenesia de um terceiro molar inferior, do lado esquerdo. Não foi possível sugerir o modo de herança da agenesia dentária nesta família. Além do caso-índice, nenhum outro indivíduo examinado da família VII apresentou outras alterações do desenvolvimento dentário.

Figura 15: Heredograma da família VII. A seta indica o caso-índice. Os indivíduos examinados estão marcados com um asterisco. Os indivíduos marcados com o sinal de interrogação são muito jovens e não é possível definir o diagnóstico preciso de agenesia dentária.





PRANCHA XIV: Características clínicas e radiográficas do caso-índice (III:1) da família VII. A e B - Fotos extrabucais. Note-se prognatismo mandibular. C - Fotografia intrabucal em vista frontal. Note-se extrusão dos incisivos centrais superiores, mordida profunda anterior e diastema maxilar mediano. D e E - Fotografias intrabucais em vista oclusal. Note-se retenção de dentes decíduos e canino inferior permanente conóide. F - Radiografia panorâmica mostrando ausência de dezessete dentes permanentes (asteriscos), retenção de dentes decíduos e dilaceração radicular do terço apical do canino superior do lado direito.

DISCUSSÃO

No presente estudo, as manifestações bucais da agenesia dentária foram analisadas em sete famílias de indivíduos com oligodontia no Hospital Universitário de Brasília. A principal dificuldade na caracterização das manifestações bucais da agenesia dentária foi quanto ao diagnóstico das outras anomalias ou alterações dentárias associadas, principalmente devido ao fato de que alguns indivíduos adultos apresentaram perdas dentárias em decorrência de lesões de cárie ou mesmo pela presença de destruição coronária ou de restaurações extensas. Outra dificuldade foi que, embora todos os casos-índice tenham sido encaminhados para o serviço de Genética Clínica do HUB, para a pesquisa de outras alterações genéticas ou síndromes associadas à agenesia dentária, nenhuma das famílias procurou avaliação.

Apesar de nenhum indivíduo deste estudo ter apresentado características que levantassem a suspeita do diagnóstico de alguma síndrome, a história médica do caso-índice das famílias I e II revelou anomalia cardíaca congênita ao nascer, entretanto o tipo específico de anomalia não foi esclarecido. Os casos-índice apresentaram um fenótipo grave de agenesia dentária contando dezoito e dezessete dentes permanentes ausentes respectivamente. Nestas famílias, tanto o pai quanto a mãe do caso-índice apresentaram agenesia dentária, um com diagnóstico de oligodontia e o outro, de hipodontia. Frazier-Bowers *et al.* (2002) relataram uma família em que vários indivíduos apresentaram oligodontia, com agenesia de molares e pré-molares, e defeitos cardíacos congênitos. Entretanto, na análise de seu banco de dados, eles não encontraram correlação entre agenesia dentária e má-formação cardíaca congênita. Para esta família foram analisados os exons 2 a 4 do gene PAX9 em busca de mutações, mas não foram encontradas. Os autores sugeriram então duas explicações possíveis: o gene PAX9 pode ser responsável pela

agenesia de molares nesta família desde que uma mutação possa existir nas suas regiões regulatórias ou intrônicas ainda não exploradas; ou uma mutação em outro gene, tal como MSX1, pode estar envolvida no desenvolvimento da agenesia de molares. Para a eleição do gene candidato, Frazier-Bowers *et al.* (2002) consideraram o número e o tipo de dentes ausentes na família estudada e não levaram em consideração a presença dos defeitos cardíacos congênitos.

Tem sido relatado que o gene *Msx1* está envolvido no desenvolvimento cardíaco (Thomas *et al.*, 1998). A expressão do *Msx1* foi evidenciada em populações de células não-miocardiáticas, incluindo células epiteliais e mesenquimais que desempenham um papel na formação das válvulas cardíacas e na septação atrioventricular (Chan-Thomas *et al.*, 1993). Estudos em camundongos transgênicos mostraram que a expressão reduzida do *Msx1* durante o desenvolvimento cardíaco contribui para a ocorrência de defeitos do desenvolvimento cardíaco (Kartinen *et al.*, 2004; Wang *et al.*, 2005; Ma *et al.*, 2005). Camundongos mutantes *Msx1* e *Msx2* apresentam profundas deficiências no desenvolvimento de estruturas cranianas e cardíacas. Estes defeitos incluem organização anormal das estruturas conotrunciais no desenvolvimento do coração (Ishii *et al.*, 2005). Em face destes achados, para famílias com agenesia dentária e anomalias cardíacas congênitas, pode-se sugerir o gene MSX1 como candidato.

Na família III, a mãe do caso-índice faleceu em decorrência de câncer cólon-retal durante a realização deste estudo. Ela apresentava hipodontia, com agenesia de molares. Lammi *et al.* (2004) sugeriram que a agenesia dentária poderia ser usada como um indicador da susceptibilidade para o câncer cólon-retal. Em estudo realizado por eles de uma família com oligodontia autossômica dominante e câncer cólon-retal, não foram encontradas mutações nos genes MSX1 e PAX9, porém foi revelada a presença de uma

nova mutação no gene AXIN2 em todos os familiares afetados por oligodontia, mas não nos não afetados. Estes resultados mostraram que a função do gene AXIN2 é essencial para o desenvolvimento da dentição humana e que a oligodontia na qual estão envolvidas mutações neste gene foi associada com o risco para câncer cólon-retal. É um raro caso em que uma mutação simultaneamente predispõe ao câncer e causa uma má-formação hipoplásica. Desde 2004 não foi publicado nenhum outro estudo de agenesia dentária familiar e câncer cólon-retal relacionados com mutações no AXIN2. A análise molecular deste gene na família III do presente estudo é recomendável. Nesta família foram observadas imagens radiográficas sugestivas de calcificação em forma de nódulo pulpar em molares e pré-molares de dois indivíduos com agenesia dentária. Nenhum estudo até agora mencionou este mesmo achado.

Em todas as famílias pelo menos mais um indivíduo além do caso-índice apresentou agenesia dentária. Foi possível sugerir um modo de herança autossômico dominante da agenesia dentária, com expressividade variável, em cinco famílias (I, II, III, IV e V). Em duas famílias (VI e VII) não foi possível sugerir o modo de herança. É possível que a família VII seja um caso de modo de herança autossômico dominante com expressividade variável e penetrância incompleta, porém as informações a respeito de indivíduos da primeira e da segunda geração não foram suficientes para permitir que este modo de herança fosse sugerido. Estudos moleculares serão necessários para determinar a penetrância nas famílias estudadas.

Vários estudos observaram um modo de herança autossômico dominante com expressividade variável da agenesia dentária (Granhén, 1956; Alvesalo e Portin, 1969; Graber, 1978; Vastardis *et al.*, 1996; Stimson *et al.*, 1997; Goldenberg *et al.*, 2000; Stockton *et al.*, 2000; Arte, 2001; Arte *et al.*, 2001; Nieminen *et al.*, 2001; Das *et al.*, 2002;

Frazier-Bowers *et al.*, 2002; Lidral e Reising, 2002; Jumlongras *et al.*, 2004; Lammi *et al.*, 2004; De Muyck *et al.*, 2004; Klein *et al.*, 2005; Kapadia *et al.*, 2006; Kim *et al.*, 2006; Mostowska *et al.*, 2006 Hansen *et al.*, 2007). Vários autores encontraram modo de herança autossômico dominante com penetrância incompleta (Alvesalo e Portin, 1969; Stimson *et al.*, 1997; Arte, 2001; Arte *et al.*, 2001). Porém penetrância completa também foi observada (Frazier-Bowers *et al.*, 2002; Lammi *et al.*, 2004). Apenas Pirinen *et al.* (2001) relataram modo de herança autossômico recessivo em 34 famílias finlandesas com agenesia de incisivos inferiores. Witkop (1987) sugeriu que a agenesia de dentes permanentes sucessores dos decíduos é um traço recessivo, que resulta do estado de homozigose do gene responsável por incisivos laterais superiores pequenos-conóides-ausentes.

Neste estudo, quatro famílias apresentaram agenesia dentária e dentes conóides (Famílias III, IV, VI e VII). Na família III, foi verificada a presença de incisivos laterais superiores conóides e agenesia em três dos seis indivíduos afetados com agenesia dentária, sendo que outros dois apresentaram agenesia dos incisivos laterais superiores. Na família IV, o caso-índice apresentou incisivos laterais superiores conóides e agenesia de pré-molares e molares. Seus irmãos apresentaram agenesia dos incisivos laterais superiores. Na família VI, a mãe do caso-índice apresentou um molar conóide e agenesia de pré-molares e molares. E na família VII, o caso-índice apresentou um canino inferior conóide. Alguns estudos demonstraram que existe uma maior probabilidade dos indivíduos com agenesia dentária também apresentarem incisivos laterais superiores conóides (Granhen, 1956; Brook, 1984; Lai e Seow, 1989). Foi sugerido que agenesia dentária e presença de incisivos laterais superiores conóides são diferentes formas de expressão de alterações em um mesmo gene (Alvesalo e Portin, 1969; Brook, 1984; Witkop, 1987). Estudos

moleculares em indivíduos com agenesia dentária familiar e dentes conóides serão necessários para comprovar esta hipótese.

Estudos prévios demonstraram a associação da agenesia dentária não apenas com incisivos laterais superiores pequenos ou conóides, mas também com outras anomalias do desenvolvimento dentário (Lai e Seow, 1989; Symons *et al.*, 1993; Townsend *et al.*, 1995; Peck *et al.*, 1993; Peck *et al.*, 1996; Bacetti, 1998; Peck *et al.*, 1998; Arte *et al.*, 2001; Shapira e Kuftinec, 2001; Peck *et al.*, 2002).

A presença da taurodontia foi observada em três das sete famílias estudadas e apenas em indivíduos com oligodontia ou hipodontia. Na família VI, assim como nas famílias I e II, foi observada a presença de taurodontia. Entretanto, nas famílias I e II apenas os casos-índice apresentaram hipotaurodontia, enquanto na família III, além do caso-índice com oligodontia e hipotaurodontia, a presença de taurodontia foi observada também nos indivíduos que apresentaram hipodontia, sendo que uma irmã do caso-índice apresentou mesotaurodontia. Estudos prévios relataram a associação entre agenesia dentária e taurodontia (Seow e Lai, 1989; Schalk-Van Der Weide *et al.*, 1993; Arte *et al.*, 2001). Porém esta associação ainda precisa ser esclarecida.

Há estudos que relatam a ocorrência de agenesia dentária e dentes supranumerários em um mesmo indivíduo (Camilleri, 1967; Davis, 1987; Zhu *et al.*, 1996). Porém, a etiologia da hipodontia e hiperdontia simultâneas é desconhecida (Zhu *et al.*, 1996). Em estudos familiares, não tem sido mencionada a ocorrência de agenesia e dentes supranumerários em diferentes indivíduos de uma mesma família. Apenas Arte (2001) relatou que a irmã de um caso de hipodontia, não afetada por agenesia, tinha quartos molares na maxila. Duas das famílias analisadas neste estudo (IV e V) apresentaram indivíduos com dentes supranumerários e estes indivíduos não foram afetados por agenesia

dentária. Não se sabe ao certo qual é a causa para o desenvolvimento de dentes supranumerários. Um modelo poligênico e multifatorial foi sugerido por Brook em 1984. Mutações no gene RUNX2 (*Runt-related transcription factor 2*) foram identificadas em indivíduos com dentes supranumerários em famílias com Displasia Cleidocraniana (Goseki-Sone *et al.*, 2001; Bergwitz *et al.*, 2001 Yoshida *et al.*, 2002). Variações de seqüência em genes que fossem implicados tanto na agenesia dentária quanto no desenvolvimento de dentes supranumerários ainda não foram identificadas. Relatos de mais famílias apresentando agenesia dentária e dentes supranumerários concomitantemente serão necessários para orientar estudos moleculares que possam elucidar se estas duas condições eventualmente resultam da expressão variável de alterações em um mesmo gene.

Vários estudos relacionaram erupção ectópica com a agenesia dentária (Svinhufvud *et al.*, 1988; Symons *et al.*, 1993; Peck *et al.*, 1996; Peck *et al.*, 1998; Arte *et al.*, 2001; Peck *et al.*, 2002; Kavadia-Tsatara *et al.*, 2003; Camilleri, 2005). Foi proposto que a erupção ectópica de caninos e a agenesia dentária associados são controladas por mecanismos genéticos similares (Peck *et al.*, 1998; Peck *et al.*, 2002; Camilleri, 2005). Entretanto estes mecanismos precisam ser elucidados. Neste estudo, foi verificada erupção ectópica de caninos em três das sete famílias estudadas (famílias III, IV e V). A erupção ectópica de caninos observada se apresentou principalmente nos indivíduos com agenesia de incisivos laterais superiores, em que os caninos erupcionaram no local dos incisivos ausentes. Não foi encontrado nenhum caso de erupção ectópica de caninos no palato (PDC), transposição de incisivo lateral inferior e canino (MnI2C) ou transposição de canino e primeiro pré-molar superior (MxCP1), como já foi previamente relatado.

A associação da rotação de pré-molares com agenesia dentária foi demonstrada em estudos prévios (Bacetti, 1998; Arte *et al.*, 2001). Neste estudo, foi observada em duas

famílias (IV e VI). Na família IV, foi verificada nos indivíduos com agenesia de incisivos laterais superiores e erupção ectópica dos caninos. Na família VI, foi observada em todos os indivíduos com hipodontia e oligodontia.

Em cinco famílias (I, III, IV, V e VI) foi observado que tanto indivíduos afetados por agenesia dentária quanto os não afetados apresentaram pelo menos um tipo de defeito de desenvolvimento do esmalte. A presença de defeitos de desenvolvimento de esmalte foi associada à agenesia dentária (Lai e Seow, 1989; Symons *et al.*, 1993; Bacetti, 1998; Wong *et al.*, 2005). Porém os mecanismos moleculares responsáveis por esta associação não estão esclarecidos. Kist *et al.* (2005) analisaram o efeito da dosagem da expressão do *Pax9* e verificaram que uma redução nesta dosagem em camundongos transgênicos resultou tanto em agenesia dentária (hipodontia e oligodontia) quanto em defeitos de esmalte e de dentina reparadora, sugerindo assim um efeito dose-dependente do *Pax9*, em que quanto maior sua expressão, menor a quantidade de defeitos e quanto menor a expressão, maior a redução no número de dentes e maior a quantidade de defeitos de esmalte. Concluíram que a redução da dosagem do *Pax9* afeta o desenvolvimento dos dentes como um todo, portanto mudanças no seu nível de expressão têm uma consequência direta para o padrão de desenvolvimento dentário dos mamíferos e que uma dose mínima de expressão do gene é requerida para a morfogênese e diferenciação normal ao longo do desenvolvimento dentário. Vale salientar, entretanto, que os defeitos de desenvolvimento do esmalte podem ocorrer devido a vários fatores (Suckling, 1989). A alta prevalência de defeitos do esmalte nos indivíduos deste estudo pode ser explicada ou estar relacionada não só a fatores hereditários, mas também a fatores sistêmicos ou ambientais. Estudos mais aprofundados deverão ser realizados para esclarecer a relação entre defeitos do esmalte e agenesia dentária.

Nas famílias deste estudo, a maioria dos indivíduos acometidos por agenesia dentária apresentou hipodontia e apenas o caso-índice apresentou oligodontia, exceto nas famílias I e II em que um dos pais também apresentou oligodontia. Os estudos familiares descritos na literatura tratam principalmente da identificação de mutações nos genes PAX9 e MSX1 em famílias de vários indivíduos com oligodontia em múltiplas gerações. Apenas alguns estudos identificaram mutações em famílias com oligodontia e hipodontia (Vastardis *et al.*, 1996; Das *et al.*, 2002; Hansen *et al.*, 2007). Ainda não foram identificadas mutações em famílias de indivíduos com hipodontia, mas apenas a associação de polimorfismos que contribuem para a agenesia dentária nos genes MSX1, PAX9, AXIN2, TGFA, IRF6 (Fator regulatório do interferon 6) e FGFR1 (Receptor do fator de crescimento fibroblástico 1) (Vieira *et al.*, 2004; Peres *et al.*, 2005; Mostowska *et al.*, 2006; Vieira *et al.*, 2007).

Tem sido sugerido que mutações no MSX1 afetam preferencialmente o desenvolvimento de terceiros molares e segundos pré-molares, enquanto mutações no PAX9 afetam o desenvolvimento de molares (Vastardis *et al.*, 1996; Mostowska *et al.*, 2003; Vieira, 2003). Nas famílias em que foram encontradas mutações no PAX9 associadas à agenesia de pré-molares, foi sugerido que isso reflete uma redução secundária na atividade do MSX1 devido a uma redução seletiva da ligação do PAX9 a locais que regulam os níveis de expressão do MSX1 (Ogawa *et al.*, 2006; Kapadia *et al.*, 2007). Entretanto, levar em consideração apenas o número e o tipo de dentes afetados por agenesia não tem se mostrado um critério totalmente eficaz para a escolha do gene candidato a uma possível análise de mutações, haja vista a quantidade de estudos familiares que não encontraram associação entre a agenesia dentária e mutações nos genes candidatos (Nieminen *et al.*, 1995; Goldenberg *et al.*, 2000; Scarel *et al.*, 2000; Frazier-Bowers *et al.*, 2002; Gerits *et al.*, 2006; Kapadia *et al.*, 2007).

Enquanto tem sido mostrado que mutações nestes genes são envolvidas na agenesia dentária em humanos, está se tornando cada vez mais evidente que outros genes também desempenham um papel (Kapadia *et al.*, 2007). Várias moléculas são expressas no epitélio dentário nos estágios iniciais do desenvolvimento, tais como *Bmp2*, *Bmp4*, *Bmp7*, *Dlx2*, *Dlx5*, *Fgf1*, *Fgf2*, *Fgf4*, *Fgf8*, *Fgf9*, *Lef1*, *Gli2* e *Gli3*, dentre outros. Todos estes genes são potenciais candidatos para a agenesia dentária em humanos (Vieira, 2003). Dado o grande número de genes potencialmente candidatos, é surpreendente que mutações em um número tão pequeno de genes tenham sido identificadas nos estudos de agenesia dentária familiar (Courbone, 2007).

Isso demonstra que, para a agenesia dentária familiar autossômica dominante, levar em consideração apenas o número ou o tipo de dentes afetados por agenesia não é suficiente para eleger um gene candidato. É preciso considerar também as anomalias dentárias associadas, uma vez que, além de auxiliar na determinação do modo de herança da agenesia dentária (Brook, 1984; Shalk-Van Der Weide e Bosman, 1996), estas anomalias associadas podem ser controladas por mecanismos genéticos similares (Bacetti, 1998; Peck *et al.*, 1998; Peck *et al.*, 2002; Camilleri, 2005). Uma caracterização detalhada, não apenas das manifestações bucais, mas também das características faciais e sistêmicas associadas é necessária para propiciar avanços na pesquisa das possíveis mutações envolvidas. Para descrever tais características, é importante que os indivíduos que apresentam esta condição sejam avaliados também por outros profissionais da área de saúde, além do cirurgião-dentista, que irão contribuir de acordo com sua área de conhecimento.

CONCLUSÕES

Nas sete famílias deste estudo, os indivíduos com agenesia dentária exibiram variabilidade com relação ao número, à localização e à simetria dos dentes afetados, tanto entre as famílias quanto entre os indivíduos de uma mesma família. Foram encontradas alterações sistêmicas em indivíduos com agenesia dentária de três famílias, sendo anomalia cardíaca congênita em dois indivíduos com oligodontia e câncer cólon-retal em um com hipodontia.

O número de dentes ausentes nos casos-índice variou de 9 a 18 dentes ausentes, por indivíduo, considerando os terceiros molares e de 7 a 14 quando estes dentes foram desconsiderados. Os dentes mais freqüentemente ausentes foram os segundos pré-molares e os terceiros molares. Todos os indivíduos com oligodontia apresentaram agenesia destes dentes.

Em todas as famílias pelo menos mais um indivíduo além do caso-índice apresentou agenesia dentária. Dois familiares apresentaram oligodontia, 15 apresentaram hipodontia e oito apresentaram agenesia exclusiva de terceiros molares.

Foi possível sugerir um modo de herança autossômico dominante com expressividade variável da agenesia dentária em cinco famílias (I, II, III, IV e V). Nas famílias VI e VII não foi possível sugerir o modo de herança.

A presença de outras anomalias do desenvolvimento dentário foi observada nas famílias deste estudo: retenção de dentes decíduos em todas as famílias, dentes conóides em quatro famílias, taurodontia em três famílias, dentes supranumerários em duas famílias, erupção ectópica de caninos em três famílias, rotação de pré-molares em duas famílias e defeitos de desenvolvimento do esmalte em cinco famílias.

REFERÊNCIAS *

Altug-Atac AT, Erdem D. Prevalence and distribution of dental anomalies in orthodontics patients. *AJODO* 2007; 131: 510-514.

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

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

Arte S, Nieminen S, Apajalahti S, Haavikko K, Thesleff I, Pirinen S. Characteristics of incisor-premolar hypodontia in families. *J Dent Res*. 2001, 80: 1445-1450.

Arte S, Pirinen S. Hypodontia. Orphanet encyclopedia. 2003. Disponível em: <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-hypodontia.pdf>

Bacetti, T. A clinical and statistical study of etiologic aspects related to associated tooth anomalies in number, size and position. *Minerva Stomatol*. 1998, 47: 655-663.

Baccetti T. A controlled study of associated dental anomalies. *Angle Orthod*. 1998, 68: 267-274.

Bacetti T. Tooth rotation associated with aplasia of nonadjacent teeth. *Angle Orthod*. 1998, 68: 471-474.

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.

* De acordo com estilo Vancouver

* Abreviatura de periódicos segundo a base de dados MEDLINE

Begue-Kirn C, Smith A.J, Lorient M, Kupferle C, Ruch JV, Lesot H. Comparative analysis of TGF betas, BMPs, IGF1, msxs, fibronectin, osteonectin and bone sialoprotein gene expression during normal and *in vitro*-induced odontoblast differentiation. *Int J Dev Biol.* 1994, 38: 405-420.

Bergwitz C, Prochnau A, Mayr B, Kramer FJ, Rittierodt M, Berten HL, Hausamen JE, Brabant G. Identification of novel CBFA1/RUNX2 mutations causing cleidocranial dysplasia. *J Inher Metab Dis.* 2001, 24: 648-56.

Bjerklin K, Bennett J. The long-term survival of second primary molars in subjects with agenesis of the premolars. *Euro J Orth* 2000, 22: 245-255.

Boukari A, Ruch JV. Behavior of embryonic mouse teeth in vitro: preservation of the crown pattern and mineralization. *J Biol Buccale* 1981, 9: 349-361.

Brook AH, Ekanayake NO. The etiology of oligodontia: a family history. *J. Dent Child* 1980, 32-35.

Brook AH. A unifying aetiological explanation for anomalies of human tooth number and size. *Arch Oral Biol.* 1984, 29: 373-378.

Cam Y, Neumann MR, Oliver L, Raulais D, Janet T, Ruch JV. Immunolocalization of acidic and basic fibroblast growth factors during mouse odontogenesis. *Int J Dev Biol.* 1992, 36: 381-389.

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

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

Camilleri S. Maxillary canine anomalies and tooth agenesis. *Euro J Orth* 2005, 27: 450-456.

Carvalho JC, Vinker F, Declerck D. Malocclusion, dental injuries and dental anomalies in the primary dentition of Belgian children. *Int J Paediatr Dent*. 1998, 8: 137-141.

Castilho JCM, Nicodemo RA, Bazzarella CB, Moraes LC. Prevalência de anodontia entre estudantes do 2º grau da cidade de São José dos Campos – correlação dessa anomalia entre terceiros molares e outros órgãos dentários. *Rev Odont UNESP* 1990, 19: 269-76.

Chan-Thomas PS, Thompson RP, Robert B, Yacoub MH, Barton PJ. Expression of homeobox genes *Msx-1* (Hox-7) and *Msx-2* (Hox-8) during cardiac development in the chick. *Dev Dyn*. 1993; 197: 203-16.

Chishti MS, Muhammad D, Mahmud H, Ahmad W. A novel missense mutation in *MSX1* underlies autosomal recessive oligodontia with associated dental anomalies in Pakistani families. *J Hum Genet* 2006; 51: 872-878.

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: 213-217.

Cobourne MT, Sharpe PT. Tooth and jaw: molecular mechanisms of patterning in the first branchial arch. *Arch Oral Biol* 2003, 48: 1-14.

Cobourne MT. Familial human hypodontia - is it all in the genes? *Br Dent J.* 2007, 203: 203-8.

Daugaard-Jensen J, Nodal M, Kjaer I. Pattern of agenesis in the primary dentition: a radiographic study of 193 cases. *Int J Pediatr Dent* 1997, 7:3-7.

Das P, Stockton DW, Bauer C, Shaffer LG, D'Souza RN, Wright JT, Patel PI. Haploinsufficiency of PAX9 is associated with autosomal dominant hypodontia. *Hum Genet* 2002, 110: 371-376.

Davis PJ. Hypodontia and hyperdontia of permanent teeth in Hong Kong schoolchildren. *Com Dent Oral Epidemio.* 1987, 15:218-220.

De Muynck S, Schollen E, Matthijs G, Verdonck A, Devriendt K, Carels C. A novel MSX1 mutation in hipodontia. *Am J Med Genet* 2004, 128: 401-403.

D'Souza RN, Klein OD. Unraveling the molecular mechanisms that lead to supernumerary teeth in mice and men: current concepts and novel approaches. *Cells Tissues Organs.* 2007, 186: 60-9.

Endo T, Ozoe R, Kubota M, Akiyama M, Shimooka S. A survey of hypodontia in Japanese orthodontic patients. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 2006; 129: 29-35.

Federation Dentaire Internationale. A review of the development defects of enamel index (DDE Index). *Int Dent J* 1992; 42: 411-26.

Frazier-Bowers SA, Guo DC, Cavender A, Xue L, Evans B, King T, Milewicz D, Souza RND. A novel mutation in human PAX9 causes molar oligodontia. *Dent Res* 2002, 81: 129-133.

Frazier-Bowers SA, Scott MR, Cavender A, Mensah J, Souza RND. Mutational Analysis of families affected with molar oligodontia. *Connect Tissue Res* 2002, 43: 290-300.

Garvey MT, Barry HJ, Blake M. Supernumerary teeth – an overview of classification, diagnosis and management. *Clinical Practice* 1999, 65: 612-616.

Gene Expression in Tooth. Disponível em: <http://www.bite-it.helsinki.fi/>

Gerits A, Nieminen P, De Muynck S, Carels C. Exclusion of coding region mutations in MSX1, PAX9 and AXIN2 in eight patients with severe oligodontia phenotype. *Orthod Craniofacial Res* 2006; 9: 129-136.

Goldenberg M, Das P, Messersmith M, Stockton DW, Patel PI, D'Souza RN. Clinical, radiographic and genetic evaluation of a novel form of autosomal-dominant oligodontia. *J Dent Res* 2000; 79(7): 1469-1475.

Gorlin RJ, Herman NG, Moss SJ. Complete absence of the permanent dentition: an autosomal recessive disorder. *Am J Med Genet* 1980, 5: 207-209.

Gorlin, R. J. *Syndromes of head and neck*. 4th Ed, Oxford USA 2001.

Goseki-Sone M, Orimo H, Watanabe A, Hamatani R, Yokozeki M, Ohyama K, Kuroda T, Watanabe H, Miyazaki H, Shimada T, Oida S. Identification of a novel frameshift mutation (383insT) in the RUNX2 (PEBP2 alpha/CBFA1/AML3) gene in a Japanese patient with cleidocranial dysplasia. *J Bone Miner Metab*. 2001; 19: 263-6.

Graber LW. Congenital absence of teeth: a review with emphasis on inheritance patterns. JADA 1978; 96: 266-275.

Grahnén H. Hypodontia in the permanent dentition. A clinical and genetical investigation. Odont Revy 1956, 7(Suppl 3):1-100.

Gritli-Linde A, Bei M, Maas R, Zhang X.M, Linde A, McMahon AP. Shh signaling within the dental epithelium is necessary for cell proliferation, growth and polarization. Development 2002, 129: 5323-5337.

Haavikko K. Hypodontia of permanent teeth. An orthopantomographic study. Suom Hammaslaak Toim 1971, 67: 219-225.

Hansen L, Kreiborg S, Jarlov H, Niebuhr E, Eiberg H. A novel nonsense mutation in PAX9 is associated with marked variability in number of missing teeth. Euro J Oral Sci 2007, 115: 330-333.

Houlston R S, Winter G B, Speight P M, Fairhurst J, Temple I K. Taurodontism and disproportionate short stature. Clinical Dysmorphology 1994; 3: 251-254.

Ishii M, Han J, Yen HY, Sucov HM, Chai Y, Maxson RE Jr. Combined deficiencies of Msx1 and Msx2 cause impaired patterning and survival of the cranial neural crest. Development. 2005; 132: 4937-50.

Ith-Hansen K, Kjaer I. Persistence of deciduous molars in subjects with agenesis of second premolars. Euro J Orth 2000, 22: 239-243.

Jaspers MT, Witkop Jr. Taurodontism, an isolated trait associated with syndromes and X-chromosomal aneuploidy. Am J Hum Genet 1980, 32:396-413.

Jernvall J, Åberg 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, 125: 161-169

Jernvall J, Thesleff I. Reiterative signaling and patterning during mammalian tooth morphogenesis. *Mech Dev* 2000, 92: 19-29.

Jorgenson R J, Salinas C F, Shapiro S D. The prevalence of taurodontism in a select population. *J Craniofacial Gen Dev Biol.*1982; 2: 125-135.

Jumlongras D, Bei M, Stimson JM, Wang W-F, DePalma SR. A nonsense mutation in MSX1 causes Witkop syndrome. *Am J Hum Genet* 2001, 69: 67-74.

Jumlongras D, Lin JY, Chapra A, Seidman, CE, Seidman JG, Maas R L, Olsen BR. A novel missense mutation in the paired domain of PAX9 causes non-syndromic oligodontia. *Hum Genet* 2004, 114: 242-249.

Kaartinen V, Dudas M, Nagy A, Sridurongrit S, Lu MM, Epstein JA. Cardiac outflow tract defects in mice lacking ALK2 in neural crest cells. *Development.* 2004; 131: 3481-90.

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, 14:403-409.

Kapadia H, Mues G, D'Souza R. Genes affecting tooth morphogenesis. *Orthod Craniofacial Res* 2007, 10: 105-113.

Karcher-Djuricic, V., Staubli, A., Meyer, J.M., and Ruch, J.V. Acellular dental matrices promote functional differentiation of ameloblasts. *Differentiation* 1985. 29, 169-175.

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

Kau CH, Hunter ML, Lewis B, Knox J. Tooth agenesis: um report of missing molars in two generations. *Inter J Ped Dent* 2003, 13: 342-347.

Kim JW, Simmer JP, Lin BP, Hu JC. Novel MSX1 frameshift causes autosomal-dominant oligodontia. *J Dent Res* 2006, 85: 267-271.

Kirkham J, Kaur R, Stillman EC, Blackwell PG, Elcock C, Brook AH. The patterning of hypodontia in a group of young adults in Sheffield, UK. *Arch Oral Biol* 2005, 50: 287-291.

Kist R, Watson M, Wang X, Cairns P, Miles C, Reid DJ, Peters H. Reduction on *Pax9* gene dosage in an allelic series of mouse mutants causes hypodontia and oligodontia. *Hum Mol Genet* 2005, 14: 3605-3617.

Klein ML, Nieminen P, Lammi L, Niebuhr E, Kreiborg S. Novel mutation of the initiation codon of PAX9 causes oligodontia. *J Dent Res* 2005, 84: 43-47.

Lai PY, Seow WK. A controlled study of the association of various dental anomalies with hypodontia of permanent teeth. *Pediatrics Dentistry* 1989, 11: 291-296.

Lammi L, Halonen K, Nieminen P, Arte S, Thesleff, I, Pirinen S. A missense mutation in PAX9 in a family with distinct phenotype of oligodontia. *Eur J Hum Genet* 2003, 11: 866-871.

Lammi L, Arte S, Somer M, Järvinen 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, 74:1043-1050.

Lavelle CLB, Ashton EH, Flinn RM. Cusp pattern, tooth size and third molar agenesis in the human mandibular dentition. *Arch Oral Biol.* 1970, 15: 227-237.

Lidral AC, Reising BC. The Role of MSX1 in Human Tooth Agenesis. *J Dent Res* 2002, 81: 274-278.

Magnusson TE. Prevalence of hypodontia and malformations of permanent teeth in Iceland. *Comm Dentistry Oral Epidemio* 1977, 5: 173-178.

Ma L, Lu MF, Schwartz RJ, Martin JF. Bmp2 is essential for cardiac cushion epithelial-mesenchymal transition and myocardial patterning. *Development.* 2005; 132: 5601-11.

Mattheeuws N, Dermaut L, Martens G. Has hypodontia increase in Caucasians during the 20th century? A meta-analysis. *Euro J Orth* 2004, 26: 99-103

Meza RS. Radiographic assessment of congenitally missing teeth in orthodontic patients. *Inter J Paed Dent* 2003, 13: 112-6.

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

Mostowska A, Kobiela 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, 111: 272-276.

Mostowska A, Kobiela A, Trzeciak WH. Molecular basis of non-syndromic tooth agenesis: mutations of MSX1 and PAX9 reflect their role in patterning human dentition. *Eur J Oral Sci*, 2003, 111: 365-370.

Mostowska A, Biedziak B, Trzeciak WH. A novel c.581CT transition localized in a highly conserved homeobox sequence of MSX1 is it responsible for oligodontia. *J Applied Genetic* 2006, 47: 159–164.

Mostowska A, Biedziak B, Jagodzinska PP. Axis inhibition protein 2 (AXIN2) polymorphisms may be a risk factor for selective tooth agenesis. *J Hum Genet* 2006, 51: 262-266.

Müller TP, Hill IN, Peterson AC, Blayney JR. A survey of congenitally missing permanent teeth. *AJODO* 1970, 81:101-107.

Nakatomi. Sonic Hedgehog Signaling is Important in Tooth Root Development *J Dent Res* 2006; 85(5):427-431.

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; 96:305-308.

Nieminen P, Arte S, Tanner D, Paulin L, Alaluusua S, Thesleff I, Pirinen S. Identification of a nonsense mutation in PAX9 gene in molar oligodontia. *Euro J Hum Genet* 2001, 9: 743-746.

Nieminen P, Kotilainen J, Aalto Y, Knuutila S, Pirinen S Thesleff I. MSX1 deleted in Wolf-Hirschhorn syndrome patients with oligodontia. *J Dent Res* 2003, 82: 1013-1017.

Nordgarden H, Jensen JL, Storhaug K. Reported prevalence of congenitally missing teeth in two Norwegian countries. *Com Dent Healthy* 2002, 19: 258-261.

Ogawa T, Kapadia H, Feng JQ, Raghov R, Peters H, D'Souza RN. Functional consequences of interactions between *Pax9* and *Msx1* genes in normal and abnormal tooth development. *J Biol Chem* 2006, 281:18363-18369.

Ohazama A, Tucker A, Sharpe PT. Organized tooth-specific cellular differentiation stimulated by BMP4. *J Dent Res* 2005, 84: 603-606.

Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM.2007>

Park JC, Herr Y, Kim HJ, Gronostajski RM, Cho MI. *Nfic* gene disruption inhibits differentiation of odontoblasts responsible for root formation and results in formation of short and abnormal roots in mice. *J Periodontol.* 2007, 78:1795-802.

Peck L, Peck S, Attia Y. Maxillary canine-first premolar transposition, associated dental anomalies and genetic bases. *Angle Ortho.* 1993, 63:99-109.

Peck S, Peck L, Kataja M. Prevalence of tooth agenesis and peg-shaped maxillary lateral incisor associated with palatally displaced canine (PDC) anomaly. *AJODO* 1996, 110:441-443.

Peck S, Peck L, Kataja M. Mandibular lateral incisor – canine transposition, concomitant dental anomalies, and genetic control. *Angle Ortho* 1998 68: 455-466.

Peck S, Peck L, Kataja M Concomitant occurrence of canine malposition and tooth agenesis: Evidence of orofacial genetic fields. *AJODO* 2002, 122: 657-660

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

Peters H, Neubüser A, Kratochwil K, Balling R. Pax9-deficient mice lack pharyngeal pouch derivatives and teeth and exhibit craniofacial and limb abnormalities. *Genes Dev* 1998, 12: 2735-2747.

Pirinen S, Kentala A, Nieminen P, Varilo T, Thesleff I, Arte S. Recessively inherited lower incisor hypodontia. *J Med Genet* 2001, 38: 551–556.

Polder BJ, Van't Hof MA, Van der Linden FPGM, Kuijpers-Jagtman AM. A meta-analysis of the prevalence of dental agenesis of permanent teeth. *Com Dentistry Oral Epidemiol* 2004. 32: 217–26.

Rolling S. Hypodontia of permanent teeth in Danish schoolchildren. *Scand Journal Research* 1980; 88: 365-369.

Rolling, S; Poulsen, S. Oligodontia in Danish schoolchildren. *Acta Odontol Scand*. 2001, 59: 111-112.

Ruprecht A, Batniji S, El-Neweihi E. The incidence of taurodontism in dental patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1987, 63: 743-747.

Rune B. Submerged deciduous molars. *Odontologisk Revy*. 1971, 22: 257-273.

Rune B, Sarnäs KV. Tooth size and tooth formation in children with advanced hypodontia. *Angle Ortho* 1974, 44: 316-321.

Sarnäs KV, Rune B. The facial profile in advanced hypodontia: a mixed longitudinal study of 141 children. *Euro J Orth*. 1983, 5: 133-143.

Satokata I, Maas R. Msx1 deficient mice exhibit cleft palate and abnormalities of craniofacial and tooth development. *Nat Genet* 1994, 6: 348–356.

Scarel RM, Trevilatto PC, Di Hipo´lito Jr O, Camargo LEA, Line SRP. Absence of mutations in the Homeodomain of the *MSX1* Gene in Patients With Hypodontia. *Am J Med Genet* 2000, 92:346–349.

Seow WK, Lai PY. Association of taurodontism with hypodontia: a controlled study. *Pediatric Dentistry*. 1989, 11: 214-218.

Seow WK. Taurodontism of the mandibular first permanent molar distinguishes between the tricho-dento-osseous (TDO) syndrome and amelogenesis imperfecta. *Clinical Genetics* 1993;43:240-246.

Seow W K, Needleman H L, Holm I A. Effect of familial hypophosphatemic rickets on dental development: a controlled, longitudinal study. *Am A Ped Dent* 1995, 17: 346-350.

Shalk-van der Weide Y, Steen WHA, Bosman F. Taurodontism and length of teeth in patients with oligodontia. *J Oral Rehabil*. 1993, 20: 401-412.

Shalk-van der Weide Y, Steen WA, Beemer FA, Bosman F. Reductions in size and left-right asymmetry of teeth in human oligodontia. *Arch oral Biol*. 1994, 39: 935-939.

Shalk-van der Weide Y, Beemer FA, Faber JAJ, Bosman F. Symptomatology of patients with oligodontia. *J Oral Rehabil*. 1994. 21: 247-261.

Shalk-van der Weide Y, Bosman F. Tooth size in relatives of individual with oligodontia. *Arch oral Biol*. 1996; 41: 469-472.

Shapira Y, Kuftinec MM. Maxillary tooth transpositions: Characteristic features and accompanying dental anomalies. *AJODO* 2001, 119: 127-134.

Smith CE. Cellular and chemical events during enamel maturation. *Crit Rev Oral Biol Med* 1998, 9: 128-161.

Steele-Perkins G, Butz KG, Lyons GE, Zeichner-David M, Kim HJ, Cho MI, Gronostajski RM. Essential role for NFI-C/CTF transcription-replication factor in tooth root development. *Mol Cell Biol*. 2003, 23:1075-84.

Stimson JA, Sivers JE, Hlava GL. Features of oligodontia in three generations. *J Clin Pediatr Dent*. 1997, 21: 269-275.

Stockton DW, Das P, Goldenberg M, D'Souza RN, Patel PI. Mutation of PAX9 is associated with oligodontia. *Nat Genet* 2000, 24:18-19.

Suckling GW. Developmental defects of enamel – historical and present-day perspectives of their pathogenesis. *Adv Dent Res* 1989. v.3, n.2, p.87-94.

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* 1993,17:109-111

Thesleff I, Vaahtokari A, Kettunen P, Aberg T. Epitelial-mesenchymal signaling during tooth development. *Connect Tissue Res*. 1994, 32: 9-15.

Thesleff I, Nieminen P. Tooth morphogenesis and cell differentiation. *Curr Opin Cell Biol* 1996, 8:844-850.

Thesleff I, Sharpe P. Signalling networks regulating dental development. *Mech Dev.* 1997, 67:111-123.

Thesleff I. Genetic basis of tooth development and dental defects. *Acta Odontol Scand.* 2000, 58:191-194.

Thesleff I., Keranen S, Jernvall J. Enamel knots as signaling centers linking tooth morphogenesis and odontoblast differentiation. *Adv Dent Res.* 2001, 15: 14-18

Thesleff I. Epithelial-mesenchymal signaling regulating tooth morphogenesis. *J Cell Science* 2003, 116: 1647-1648.

Thesleff I. The genetic basis of tooth development and dental defects. *Am J Med Genet A.* 2006; 140: 2530-2535.

Thomas HF. Root formation. *Int J Dev Biol.*1995, 39: 231-237.

Thomas T, Kurihara H, Yamagishi H, Kurihara Y, Yazaki Y, Olson EN, Srivastava D. A signaling cascade involving endothelin-1, dHAND and msx1 regulates development of neural-crest-derived branchial arch mesenchyme. *Development.* 1998; 125: 3005-14.

Thongudomporn U, Freer TJ. Prevalence of dental anomalies in orthodontic patients. *Australian Dental Journal* 1998, 43: 395-398.

Townsend G, Rogers J, Richards L, Brown T. Agenesis of permanent maxillary lateral incisors in South Australian twins. *Austr Dental J.* 1995, 40: 186-192.

Vahtokari A, Vainio S, Thesleff I. Associations between transforming growth factor beta 1 RNA expression and epithelial-mesenchymal interactions during tooth morphogenesis. *Development* 1991, 113, 985-994.

Vaahtokari A, Aberg T, Jernvall J, KerWen S, Thesleff I. The enamel knot as a signaling center in the developing mouse tooth. *Mech Dev.* 1996, 54: 39-43.

Van den Boogaard MJ-H, Dorland M, Beemer FA, Amstel van HCP. MSX1 mutation is associated with orofacial clefting and tooth agenesis in human. *Nat Genet* 2000, 24:342-343.

Van der Weide Y, Steen WHA, Bosman F. Distribution of missing teeth and tooth morphology in patients with oligodontia. *J Dent Child* 1992, 59: 133-139.

Vastardis H, Karimbux N, Guthua S, Seidman JG, Seidman CE. A human MSX1 homeodomain missense mutation causes selective tooth agenesis. *Nat Genet*, 1996 13: 417-421.

Vastardis H. The genetics of human tooth agenesis: New discoveries for understanding dental anomalies. *AJODO* 2000, 117: 650-655.

Vieira AR. Oral clefts and syndromic forms of tooth agenesis as model for genetics of isolated tooth agenesis. *J Dent Res* 2003, 82:162-165.

Vieira AR, Meira R, Modesto A, Murray JC. MSX1, PAX9 and TGF α contribute to tooth agenesis in humans. *J Dent Res* 2004, 83: 723-727.

Wagenberg BD, Spritzer DA. A multidisciplinary approach to the treatment of oligodontia: case-report. *Periodontal Clin Investigations* 1998, 20: 10-13.

Wang J, Sridurongrit S, Dudas M, Thomas P, Nagy A, Schneider MD, Epstein JA, Kaartinen V. Atrioventricular cushion transformation is mediated by ALK2 in the developing mouse heart. *Dev Biol.* 2005 Oct 1;286(1):299-310.

Witkop Jr CJ. Agenesis of succedaneous teeth: An expression of the homozygous state of the gene for the pegged or missing maxillary lateral incisor trait. *Am J Med Genet* 1987, 26: 431-436.

Wong ATY, McGrath C, McMillan AS. Oral health of southern Chinese children and adolescents with severe hypodontia. *Inter J Paedia Dent* 2005, 15: 256-263.

Worsaae N, Jensen BN, Holm B, Holsko J. Treatment of severe hypodontia – oligodontia – an interdisciplinary concept. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2007, 36: 473-780.

Wright T. The molecular control of and clinical variations in root formation. *Cells Tissues Organs.* 2007; 186(1):86-93.

Yamashiro T, Tummers M, Thesleff I. Expression of Bone Morphogenetic Proteins and Msx Genes during Root Formation. 2003 *J Dent Res* 82(3):172-176

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; 38: 27-32.

Yoshida T, Kanegane H, Osato M, Yanagida M, Miyawaki T, Ito Y, Shigesada K. Functional analysis of RUNX2 mutations in Japanese patients with cleidocranial dysplasia demonstrates novel genotype-phenotype correlations. *Am J Hum Genet.* 2002; 71: 724-738.

Zhu J, Marcushamer M, King AL, Henry RJ. Supernumerary and congenitally missing teeth: a literature review. *J Clin Ped Dentistry* 1996; 20(2): 87-95.

ANEXO I



MINISTERIO DA SAUDE
Conselho Nacional de Saude
Comissao Nacional de Etica 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 Amelogenese 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 realização de exame odontológico de tecidos moles e de tecidos duros dentários, profilaxia dos dentes, radiografias panorâmicas, moldagens e tomadas de fotografias intrabuciais. Estes procedimentos são métodos rotineiros de diagnóstico na Odontologia, que implica em menor risco para a saúde, podendo porém provocar desconforto passageiro.
- d) Que ao paciente será garantido o acesso aos resultados de seus exames.
- e) 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.
- f) Que sua recusa 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 o paciente ficará livre para abandonar a pesquisa a qualquer momento.
- g) 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, ___/___/____

Responsável pelo paciente

Responsável pela pesquisa