



UNESP - Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Odontologia de Araraquara



Aline Leite de Farias

**Defeitos de desenvolvimento do esmalte e a sua relação com as fissuras orofaciais
isoladas**

Araraquara

2023



UNESP - Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Odontologia de Araraquara



Aline Leite de Farias

Defeitos de desenvolvimento do esmalte e a sua relação com as fissuras orofaciais isoladas

Tese apresentada à Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Odontologia, Araraquara para obtenção do título de Doutor em Ciências Odontológicas, na Área de Odontopediatria.

Orientadora: Prof^a Dr^a Lourdes Aparecida Martins dos Santos-Pinto

Araraquara

2023

F224d

Farias, Aline Leite de

Defeitos de desenvolvimento do esmalte e a sua relação com as fissuras orofaciais isoladas / Aline Leite de Farias. -- Araraquara, 2023
87 p.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp),
Faculdade de Odontologia, Araraquara

Orientadora: Lourdes Aparecida Martins dos Santos-Pinto

1. Fenda labial. 2. Fenda palatina. 3. Esmalte dentário. 4.
Hipoplasia do esmalte dentário. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Faculdade de
Odontologia, Araraquara. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

Aline Leite de Farias

Defeitos de desenvolvimento do esmalte e a sua relação com as fissuras orofaciais isoladas

Comissão julgadora

Tese para obtenção do grau de Doutora em Ciências Odontológicas, área de Odontopediatria

Presidente e orientadora Prof^a Dr^a Lourdes Aparecida Martins dos Santos-Pinto

2º Examinador Prof. Dr. Diego Bussaneli Girotto

3º Examinador Prof^a. Dr^a. Rita de Cássia Loiola Cordeiro

4º Examinador Prof^a Dr^a. Simone Assayag Hanan

5º Examinador Prof^a Dr^a Maria Aparecida Andrade Moreira Machado

Araraquara, 03 de março de 2023.

DADOS CURRICULARES

Aline Leite de Farias

NASCIMENTO: 21/09/1990 – Jundiaí – SP

FILIAÇÃO: Evilázio Leite de Farias e Valdete Gomes Pereira dos Santos

2012 – 2016: Curso de Graduação – Faculdade de Odontologia de Araraquara – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, UNESP.

2017 – 2019: Curso de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas, Área de Odontopediatria – Nível de Mestrado - Faculdade de Odontologia de Araraquara – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, UNESP.

2019 – 2023: Curso de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas, Área de Odontopediatria – Nível de Doutorado - Faculdade de Odontologia de Araraquara – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, UNESP.

Dedico este trabalho...

À Deus, à Nossa Senhora Aparecida e à Santa Rita de Cássia

...que sempre me guiaram, me acolheram diante dos meus medos e incertezas e me fortaleceram o tempo todo diante dos desafios externos e internos que encontrei nesta caminhada. Obrigada por serem meu refúgio e por todas as graças alcançadas.

Aos meus amados pais

Evilázio e Valdete

Pelo amor e apoio incondicional em toda a minha trajetória acadêmica, por terem sonhado comigo, me encorajado todas as vezes que tive medo e principalmente por batalharem para que eu realizasse meu sonho, sem vocês nada disso seria possível. Vocês nunca permitiram que eu desistisse dos meus sonhos e sempre estiveram comigo a cada decisão pessoal e profissional. Se hoje eu cheguei até aqui foi pela dedicação e esforço de vocês para que eu pudesse conquistar tudo o que sonhei. Esta conquista não é minha, é nossa e também é uma forma de agradecê-los por tudo o que fizeram e fazem por mim. Poder estar com vocês durante o desenvolvimento deste trabalho me deu forças que vocês nem imaginam. A companhia do meu pai durante as viagens de ida e volta, o carinho da minha mãe ao chegar em casa após uma semana de trabalho, são as pequenas coisas da vida que damos mais valor depois de ter ficado um tempo longe. Foram anos morando longe de casa, distância que fez o coração apertar inúmeras vezes, mas vocês sempre acreditaram em mim e poder voltar pra casa e tê-los ao meu lado em uma das fases mais importantes da minha vida realmente fez total diferença. Que felicidade saber que eu sempre terei o aconchego de vocês. Honro a nossa história e tenho muito orgulho de ter vocês como meus pais. Amo vocês!

À minha querida orientadora, Profª Tuka

Nosso encontro foi como um presente da vida pra mim! Mais que orientadora, sempre se mostrou como mentora, guia e luz, no âmbito profissional e pessoal. Nos aproximamos quando a sra estava se aposentando e eu sonhando com o doutorado, diante do impasse em pedir a sua orientação, encarei meus receios e arrisquei. Hoje vejo que aquele pedido foi uma das mais importantes decisões da minha vida, me trouxe tantas oportunidades e só a certeza de que valeu muito a pena. Não existem agradecimentos suficientes para tudo o que pude viver nesses anos de orientação sua. Sem dúvidas, a sra é a grande responsável pela minha formação e por quem

eu me tornei hoje. Serei eternamente grata por ter me dado a oportunidade de ser a sua orientada e de aprender com a sra durante todos esses anos, queria que tivessem sido muitos mais. Aprendizados vão muito além da vida acadêmica. Obrigada pela confiança em mim ao longo desta caminhada, com certeza foi essencial para o meu crescimento humano e profissional. A sra tem o dom de nos impulsionar, cada nova ideia vem acompanhada de um desafio de sairmos na nossa zona de conforto e consequentemente o aprendizado é gigante. Diante disso, tive e tenho a oportunidade de exercitar a docência e a pesquisa ao seu lado e hoje vejo que este privilégio faz muita diferença na minha carreira. Com a sra sabemos que não estamos sozinhos e que sim, caminhamos juntos nesta estrada. Não poderia deixar de agradecer também por me tornar membro do grupo HMI, é uma honra fazer parte deste seu projeto e dessa família que formamos. A sra é minha inspiração na docência, na pesquisa e acima de tudo, na vida real. Além de ter sido uma honra ser sua orientada no tema HMI, a sua forma de pensar, sua ética, pontualidade, sensatez e praticidade para resolver questões é admirável. A maneira como a sra prioriza o bem-estar dos seus alunos, como se importa com eles, a torna extremamente humana e faz com que os laços de amizade se fortaleçam a cada dia com todos que têm a oportunidade e sorte de serem os seus orientados. Talvez a sra não saiba, mas te agradeço por ser a minha cura e por nos mostrar todos os dias que é possível que ser feliz e viver em um ambiente leve durante a pós-graduação. Com a sra eu reafirmei o que me faz feliz, o que aquece o meu coração e onde quero estar profissionalmente, mas acima de tudo, saber acolher e respeitar a história de cada aluno que passará pelo meu caminho. Encerramos esta fase juntas, mas o sentimento é de te querer pertinho pra sempre, que a nossa parceria seja para a vida. É um prazer trabalhar ao lado de alguém tão especial!

Aos pacientes portadores de fissura orofacial

Não poderia deixar de dedicar este trabalho aos pacientes fissurados, nosso objetivo final sempre foi visando vocês. A princípio este trabalho era um desafio pra mim, compreender um mundo novo e sair da zona de conforto, porém hoje vejo o quanto isso foi enriquecedor para o meu aprendizado, crescimento profissional e principalmente empatia. Sou muito grata pela oportunidade de aprofundar os conhecimentos sobre esta alteração craniofacial e mais ainda, em buscar formas de divulgar os nossos achados para que vocês tenham acesso aos diagnósticos precoces de outras alterações que podem estar presentes além da fissura, visando a qualidade de vida de vocês. Nossa meta é divulgar para todos os profissionais que fazem parte do tratamento integral de vocês quais são essas alterações, vocês merecem ser tratados por profissionais que os conheçam. A vocês minha gratidão e meu muito obrigada!

Agradecimentos

Aos meus pais, Evilázio e Valdete

Vocês são o meu bem mais precioso e sou muito grata por ter vocês como meus pais, que sempre encararam os meus sonhos como os de vocês. Cada um teve a sua participação especial neste trabalho, portanto vocês também são merecedores deste título. Os doutores mais lindos do meu mundo. Obrigada pela presença constante na minha vida, sol ou chuva, risos ou choros, vocês sempre estiveram comigo. Obrigada por tudo e por tanto!

Ao meu noivo, Manuel

Quando nos conhecemos, tinha a certeza de que você seria a principal escolha da minha vida. Você precisou sair do seu país para que a gente pudesse se encontrar nesta vida. E que encontro! Desde o início sempre tivemos a certeza de que estaríamos juntos em todos os momentos dali em diante e assim aconteceu. Quando eu decidi ficar no Brasil para fazer pós-graduação, dividido entre o coração e a razão, você foi o meu maior incentivador. Hoje eu só posso te agradecer por ser esta pessoa tão doce, especial, tranquila e amorosa na minha vida. Hoje podemos comemorar e dizer que conseguimos, afinal o meu sonho se tornou o seu também e você foi essencial para que eu pudesse alcançá-lo. Você é minha inspiração, me guiou por este caminho, foi meu companheiro em todo este processo de construção profissional e acima de tudo, com seu amor deixou tudo mais leve. Que felicidade a minha ter você como meu companheiro profissional e de vida. Obrigada por ser o meu porto seguro, por me proteger, por me encorajar a todo tempo dizendo que eu era capaz. Gratidão por todo o seu amor e por não permitir que os meus sonhos ficassem para depois. Esta conquista é nossa! Juntos podemos conquistar o que quisermos, nós sabemos disso. Te amo muito e agradeço a Deus por me dar a chance de partilhar a vida com você.

Aos meus irmãos, Lucas e Leandro

Muito obrigada pelo amor, carinho comigo e por me incentivarem nesta jornada. Obrigada por compreenderem as minhas ausências em datas importantes e nunca me julgarem por isso. Amo vocês.

Aos meus sobrinhos, Laís e Levi

Obrigada por aquecerem o meu coração com a presença de vocês. À Laís, muito obrigada por compreender quando a “Ti Nine” não podia estar com você ou quando estava estudando. Espero

que um dia você possa se lembrar desses momentos como fonte de inspiração para os seus sonhos. Amo vocês!

A mis suegros, Juan José y Gloria María

Muchas gracias por ser tan queridos conmigo, por todo lo apoyo y cariño. Gracias por sere mi familia y hacerme sentirme en casa. ¡Los quiero muchísimo!

Aos meus avós, Expedito* e Benedita* (em memória*), Francisco* (em memória*) e Maria José

Gratidão por serem a origem da nossa família, por terem recebido e amado os seus filhos, os quais hoje são meus pais. Obrigada pelo amor que me ensinaram, pelas memórias que construímos juntos e pela lição de que com muita batalha podemos conquistar o que queremos. Agradeço de coração o incentivo de vocês durante a minha jornada, aos que não estão mais neste mundo, comemoro sabendo que vocês estariam felizes por esta conquista.

Aos meus tios, Elisabete e Bernardino

Meu muito obrigada por todo o apoio que sempre me deram nesta vida, diante de diversas dificuldades que já enfrentamos. Por celebrarem comigo cada conquista e por fazerem parte da minha vida como meus segundos pais.

Aos meus tios Lavoisier, Cecília e meu primo Davi

Não existem palavras para agradecer-lhes todo o apoio familiar e logístico que me deram durante a coleta de dados do meu trabalho em Campinas. Obrigada por me fazerem sentir em casa e por todos os momentos que pudemos conviver. Vocês foram essenciais para que eu pudesse desenvolver este trabalho. Sou muito grata a todo o apoio de vocês. Mi casa, su casa nunca fez tanto sentido. Amo vocês!

Ao meu primo Felipe, sua esposa Mayara e meu priminho Vicente

Gostaria de agradecer-lhes por ter feito a moradia de vocês a minha também, por se preocuparem comigo, por não medirem esforços para que eu pudesse estar em Campinas e ao mesmo tempo em casa. Obrigada por todo o apoio e incentivo durante esta jornada.

**Ao Grupo HMI – à família que construímos juntos, Diego Bussaneli, Manuel Restrepo,
Kasandra Yupanqui e Profa Tuka**

Obrigada por estarmos juntos nessa vida acadêmica, sou muito sortuda por poder trabalhar com vocês e também saber que a nossa relação vai muito além de trabalho. Eu sempre tive o sonho de trabalhar em grupo, de maneira saudável, respeitosa, produtiva e que ainda que as opiniões sejam divergentes, sejam oportunidades para pensar diferente. E posso dizer que sim tenho meu sonho realizado, é incrível trabalhar com vocês e que a nossa parceria seja para a vida.

À Karina Zecchin, odontopediatra do Hospital Sobrapar

Obrigada pelo convite para começar este trabalho, realmente você foi a peça fundamental para que a gente entrasse neste mundo. Minha gratidão por ter me inserido neste tema, realmente foi uma oportunidade gigante de aprender muito. Você é uma das minhas inspirações como odontopediatra, o amor, empatia, acolhimento que você trata os seus pacientes e suas famílias é admirável. Meu muito obrigada por esta oportunidade incrível!

A Diego Fernando Rojas-Gualdrón

Muchas gracias por todo tu apoyo en los análisis de datos de la tesis. Te agradezco muchísimo por comprender mis necesidades y por todas las ideas para que nuestros artículos presentaran análisis precisos y que aportan tantos resultados.

Às minhas amigas de infância, Carolina Lorencini e Mariane Marques

Minhas amigas da vida toda, obrigada por sempre estarem comigo e mostrarem que não existe distância quando a amizade é verdadeira. Agradeço a compreensão de vocês quando não pude estar presente fisicamente, mas a minha maior alegria é saber que independente do tempo que passe, os nossos reencontros são sempre como se a gente tivesse se visto no dia anterior. Amo vocês e obrigada por estarem ao meu lado sempre e para todas as horas. Amo vocês.

À minha amiga Bárbara Donadon Reina

Bi, que felicidade poder compartilhar esse momento com você. Você que foi minha irmã e sua família a minha em Araraquara, que foi minha companheira de graduação e pós-graduação, só tenho a dizer muito obrigada por partilhar essa jornada comigo. Tantos momentos compartilhados juntas, obrigada por ser esta amiga para todas as horas e momentos. Amo você!!

Ao meu amigo Diego Bussaneli

Di, não tenho palavras para te agradecer por todo o seu apoio incondicional durante esses anos vivendo em Araraquara, um amigo para todas as horas e circunstâncias. Muito muito obrigada por tudo o que fez e faz por mim, você é uma pessoa muito especial e com um coração gigante!

À minha professora de inglês e amiga, Cristina Mizoguti

Minha amiga, obrigada por todo o seu carinho e apoio durante toda a minha trajetória. Nos conhecemos quando eu ainda estava no cursinho e hoje me torno doutora, obrigada por estar comigo em todos os momentos, pela sua torcida e carinho de sempre.

A mi amiga, Yasmy

Yas, mil gracias por todo tu cariño conmigo, por nuestras conversaciones, nuestra amistad es muy importante para mi. Te quiero mucho!

À minha amiga Maria Isabel

Chati, obrigada pela sua amizade e companheirismo durante esta jornada de pós-graduação e de vida. Ainda temos muito por conquistar juntas!

**Às minhas companheiras de pós-graduação em Odontopediatria, Analu Oliveira e
Karina Borges**

Muito obrigada pela convivência durante todos esses anos, com certeza os dias ficaram mais leves por ter vocês ao meu lado. Obrigada pelos momentos que compartilhamos juntas, congressos, almoços, disciplinas, biblioteca e cafés da tarde. Sentirei saudades de vocês no meu dia a dia!

À Dr^a Vera e ao Dr. César, presidente e vice-presidente do Hospital Sobrapar

Meu muito obrigada por compreenderem a necessidade da realização desta pesquisa e aceitar a minha presença no hospital mesmo em meio à pandemia da Covid-19, além de autorizar o acesso aos dados dos pacientes. Gratidão pela oportunidade de presenciar o trabalho lindo e amoroso que vocês realizam em prol dos pacientes.

Aos funcionários do Hospital Sobrapar

Minha gratidão pelo acolhimento que tiveram comigo desde o início, a cada sorriso, cada bom dia que ouvi com certeza deixaram os meus dias mais leves. Agradeço especialmente à Simeia

Pereira, quem foi imprescindível na logística da coleta de dados, obrigada por dividir seu espaço comigo e pela companhia nos almoços, sou muito grata pela sua amizade.

Aos professores e professoras

Muitos professores passaram pela minha vida durante todos esses anos e foram eles que me ajudaram a chegar aonde estou neste momento. Seria injusto nomear cada um, pois alguém poderia deixar de ser mencionado. Sou imensamente grata por toda a contribuição de vocês no meu crescimento profissional e pessoal. Vocês que se doam diariamente ao próximo, contribuindo com cada pecinha para o aprendizado e crescimento de seus alunos, minha eterna admiração.

À Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP, em nome do magnífico Reitor Prof. Dr. Pasqual Barreti e Vice-Reitora Prof^a. Dr^a. Maysa Furlan.

À Faculdade de Odontologia de Araraquara - FOAr, representada pelo digníssimo Diretor Prof. Dr. Edson Alves de Campos e pela Vice-Diretora Prof^a. Dr^a. Patrícia Petromilli Nordi Sasso Garcia. A FOAr está em excelentes mãos e acima de tudo, em mãos de pessoas extremamente humanas e amorosas.

Ao Curso de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas da Faculdade de Odontologia de Araraquara, representado pela coordenadora Prof^a. Dr^a. Andreia Bufalino.

Aos funcionários da seção de pós-graduação da Faculdade de Odontologia de Araraquara, especialmente ao José Alexandre Garcia e ao Cristiano Afonso Lamounier, por sempre estarem dispostos a ajudar diante de dúvidas e necessidades junto à pós-graduação, mas acima de tudo por sempre me tratarem com tanta gentileza. Minha admiração e meu muito obrigada por tudo o que fazem por nós alunos, vocês são fundamentais em todo esse processo.

Aos funcionários do departamento de Morfologia e Clínica Infantil da Faculdade de Odontologia de Araraquara e Odontologia Social e especialmente à Márcia Carvalho por ter me acolhido como uma mãe nos momentos de dificuldade, mas também por torcer por mim e comemorar as vitórias alcançadas. Você foi um dos meus apoios mais importantes durante todos os anos que estive em Araraquara, minha eterna gratidão por sua amizade e seu carinho.

À CAPES: O presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de financiamento 001, pela concessão de bolsas que permitiram a realização deste trabalho e a minha permanência em Araraquara.

À todos que contribuíram diretamente ou indiretamente para que este meu sonho se tornasse mais uma realidade. Minha gratidão eterna e respeito a todos que encontrei no caminho ao longo dessa minha jornada.

Farias AL. Defeitos de desenvolvimento do esmalte e a sua relação com as fissuras orofaciais isoladas [tese de doutorado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2023.

RESUMO

Pacientes fissurados podem ser mais suscetíveis aos defeitos de desenvolvimento do esmalte (DDE), porém é necessário conhecer quais tipos de DDE são mais frequentes, caracterizá-los e verificar se existe alguma relação com os procedimentos cirúrgicos. Os objetivos deste estudo foram caracterizar os DDE mais frequentes em pacientes fissurados; caracterizar a hipomineralização de molares decíduos (HMD) e a hipomineralização de molares e incisivos (HMI) nesta população, bem como de outros DDE que são diagnóstico diferencial entre si; e avaliar a associação entre a presença e severidade da HMD e HMI nesses pacientes, considerando a dentição, tipo de dente, quadrante, fenótipo e lateralidade das fissuras. Este estudo transversal avaliou fotografias intraorais de 290 pacientes fissurados com idades entre 3 e 14 anos e que foram atendidos em um hospital de referência no tratamento. Os fenótipos das fissuras foram divididos em: fissuras labiais (FL); labiais com acometimento de osso alveolar (FLa), labiopalatinas (FLP) e palatinas (FP), de acordo com as informações obtidas nos prontuários médicos. A classificação dos DDE foi realizada por um examinador previamente calibrado utilizando o índice HMI. Os dados foram analisados por meio de frequências e porcentagens para as variáveis categóricas e de média e desvio padrão para as variáveis quantitativas. Análises de associação foram realizadas usando um modelo linear generalizado binomial e regressão logística ordinal. A maioria da população era do sexo masculino (59,3%), sendo as FLP mais frequentes (68,3%), assim como o lado esquerdo foi o mais afetado (64,3%). Aproximadamente 77,2% dos pacientes avaliados apresentaram algum tipo de DDE e o mais frequente foi a hipomineralização demarcada. O fenótipo da fissura também teve influência sobre o tipo de DDE manifestado, sendo as FLP e FP mais associadas às hipomineralizações demarcadas, enquanto as FLa foram mais associadas às hipoplasias. O procedimento cirúrgico de adesão labial aumentou o risco para as hipoplasias. Dos 6432 dentes avaliados, os molares decíduos e permanentes foram mais afetados pela HMD e HMI, enquanto os incisivos e caninos foram mais afetados pelas hipoplasias. No geral, o arco superior foi o mais afetado e as fissuras com acometimento do palato foram mais associadas à HMD e HMI. A prevalência de HMD foi de 34,8%, de HMI de 36,6% e ambas as condições concomitantes estavam presentes em 19,4% dos pacientes. A presença de HMD aumentou o risco para HMI em 4,8 vezes. Houve uma forte associação entre as severidades, sendo que os casos severos de HMD aumentaram o risco da HMI severa. Conclui-se que a hipomineralização demarcada foi o DDE mais frequente em pacientes fissurados e o fenótipo da fissura tem influência sobre o tipo de DDE manifestado. O procedimento de adesão labial aumentou as chances de os pacientes apresentarem hipoplasia, enquanto a palatoplastia e enxerto ósseo alveolar diminuiu as probabilidades. Os pacientes apresentaram alta prevalência de HMD e HMI no arco superior e também estiveram associadas aos fenótipos mais severos das fissuras. A HMD também foi preditora para HMI nesses pacientes e com ênfase para os casos mais severos também apresentarem HMI severa.

Palavras-chave: Fenda labial. Fissura palatina. Esmalte dentário. Hipoplasia do esmalte dentário.

Farias AL. Enamel development defects and their relation to isolated orofacial clefts [tese de doutorado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2023.

ABSTRACT

Cleft patients may be more susceptible to enamel development defects (EDD), but it is necessary to know which types of EDD are more frequent, to characterize them, and to see if there is any relationship with surgical procedures. The aims of this study were to characterize the most frequent EDD in cleft patients; to characterize deciduous molar hypomineralization (DMH) and molar incisor hypomineralization (MIH), as well as other EDD that are differential diagnoses between them; and to evaluate the association between the presence and severity of DMH and MIH in these patients, considering dentition, tooth type, quadrant, phenotype, and cleft laterality. This cross-sectional study evaluated intraoral photographs of 290 cleft patients aged 3 to 14 years who were seen at a reference treatment hospital. Cleft phenotypes were divided into: cleft lip (CL), cleft lip with alveolar bone involvement (CLa), cleft lip and palate (CLP), and cleft palate (CP). The EDD classification was performed by a previously calibrated examiner using the MIH index. Data were analyzed using frequencies and percentages for categorical variables and means and standard deviation for quantitative variables. Association analyses were performed using a generalized binomial linear model and ordinal logistic regression. Most of the population was male (59.3%), CLP was the most frequent (68.3%), and the left side was the most affected (64.3%). Approximately 77.2% of the patients evaluated had some type of EDD, and the most frequent was demarcated hypomineralization. The cleft phenotype also had an influence on the type of EDD manifested, with CLP and CP being more associated with demarcated hypomineralizations, while CLa were more associated with hypoplasia. The surgical procedure of lip adhesion increased the risk for hypoplasias. Of the 6432 teeth evaluated, deciduous and permanent molars were more affected by DMH and MIH, while incisors and canines were more affected by hypoplasia. Overall, the upper arch was the most affected and clefts with palate involvement were most associated with DMH and MIH. The prevalence of DMH was 34.8%, MIH was 36.6% and both concomitant conditions were present in 19.4% of the patients. The presence of DMH increased the risk for MIH by 4.8-fold. There was a strong association between the severities, with severe cases of DMH increasing the risk of severe MIH. We conclude that demarcated hypomineralization was the most frequent EDD in cleft patients and the phenotype of the cleft has an influence on the type of EDD manifested. Patients had a high prevalence of DMH and MIH in the upper arch and were also associated with the most severe cleft phenotypes. The DMH was also predictive for MIH in these patients and with emphasis on the most severe cases also presented severe MIH.

Keywords: Cleft lip. Cleft palate. Dental enamel. Dental enamel hypoplasia.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
2 PROPOSIÇÃO	21
3 PUBLICAÇÕES	22
3.1 Artigo 1.....	23
3.2 Artigo 2.....	44
3.3 Artigo 3.....	70
4 CONCLUSÃO	84
REFERÊNCIAS	85

1 INTRODUÇÃO

Durante a formação do esmalte dentário ocorrem diversos eventos celulares e bioquímicos que vão desde a diferenciação de células do epitélio interno do órgão do esmalte até a fase de mineralização e maturação¹. Injúrias causadas por fatores sistêmicos, ambientais, locais ou genéticos durante a fase de desenvolvimento pode comprometer a quantidade e a qualidade do esmalte formado. Estas alterações são denominadas como defeitos de desenvolvimento do esmalte (DDE).

A manifestação clínica e a severidade dos DDE dependem do estágio de desenvolvimento que o dente se encontrava quando ocorreu a injúria, assim como a sua intensidade e duração¹. E, dependendo do período de exposição, os DDE podem acometer tanto a dentição decídua como a permanente². Distúrbios que ocorrem no estágio secretório da matriz geralmente levam ao comprometimento da quantidade de esmalte formado e são caracterizados como hipoplasias do esmalte. Aqueles distúrbios que ocorrem nos estágios finais do desenvolvimento são associados às alterações qualitativas, como na mineralização do esmalte que se manifesta clinicamente como opacidades difusas ou demarcadas¹.

Dentre os DDE estão a amelogenese imperfeita, hipoplasias e hipomineralizações. A prevalência desses defeitos na dentição decídua varia entre 3,9% e 81,5%³ e na permanente, de 2,2% a 21,6%¹. Dentre esses defeitos, a hipomineralização de molares decíduos (HMD) e de molares e incisivos permanentes (HMI) têm recebido destaque na literatura científica e prática clínica, devido ao impacto negativo que têm na qualidade de vida dos pacientes e dificuldades com relação ao diagnóstico e tratamento.

A HMI foi definida em 2001 como uma hipomineralização de origem sistêmica que afeta de um a quatro primeiros molares permanentes e frequentemente associada aos incisivos⁴. Recentemente teve o seu conceito atualizado para um DDE qualitativo e complexo de origem multifatorial com um forte componente genético associado e que afeta pelo menos um primeiro molar permanente e muitas vezes pode afetar os incisivos⁵. Enquanto isso, o termo HMD foi definido em 2008 como hipomineralização de molares decíduos e que se tratava de hipomineralizações semelhantes à HMI, porém na dentição decídua, afetando pelo menos um segundo molar decíduo frequentemente associada aos caninos e primeiros molares⁶. Mais recentemente, com o avanço dos estudos, lesões características de HMI em outros dentes permanentes, como caninos, pré-molares e segundos molares permanentes⁷. Assim, surgiu o termo HOPT, acrônimo que se refere à hipomineralização em outros dentes permanentes em inglês⁸. Além disso, é comum que pacientes apresentem a associação entre essas condições,

principalmente com relação aos grupos dentários que compartilham o período de mineralização².

As três condições (HMD, HMI e HOPT) são hipomineralizações demarcadas com características semelhantes, porém acometem dentição e grupos dentários diferentes. Clinicamente se manifestam como opacidades demarcadas com coloração variada entre branco, creme, amarelo e marrom, e com frequente perda de estrutura após irrupção na cavidade bucal. Os dentes com HMD e HMI apresentam alterações na sua microestrutura, composição e propriedades físico-mecânicas diminuídas⁹. Até o momento não existem estudos sobre a microestrutura de casos de HOPT, porém devido às características compartilhadas com a HMI, supõe-se que apresentem as mesmas alterações. Essas alterações estão frequentemente associadas às manifestações clínicas como perdas estruturais pós-irruptivas, desenvolvimento de cárie dentária, dor, hipersensibilidade, dificuldade para se obter analgesia, maior necessidade de tratamento, os quais afetam a qualidade de vida relacionada a saúde bucal do paciente¹⁰⁻¹³. A severidade das hipomineralizações tem sido relacionada à coloração, extensão, desintegração do esmalte, presença de lesões de cárie até exodontias decorrentes da HMD ou HMI^{14,15}.

Estudos têm demonstrado uma associação positiva entre HMD/HMI, além de outros DDE com a cárie dentária tanto na dentição decídua como na permanente e esta associação pode ser atribuída principalmente à estrutura e composição do esmalte. A estrutura hipomineralizada é mais suscetível a fraturas pós-irruptivas, que atuam como agente facilitador ao acúmulo de biofilme e, portanto, para o desenvolvimento de cárie dentária. Adicionalmente, o esmalte apresenta-se com conteúdo mais orgânico e de aspecto poroso, o que facilita a difusão de ácidos provenientes do metabolismo de bactérias presentes nos biofilmes e consequentemente, tem-se uma desmineralização acelerada e desenvolvimento de lesões de cárie^{3,16}. Quando a hipersensibilidade está presente, o paciente tem dificuldades para realizar a higienização bucal e o risco para desenvolvimento de lesões cariosas aumenta ainda mais¹².

Diversos fatores têm sido associados à HMD e HMI, porém apesar de uma associação positiva de fatores sistêmicos, ambientais e locais, em sua grande maioria a natureza é de origem multifatorial com componente genético. Condições como por exemplo complicações no parto¹⁷, prematuridade¹⁸, deficiências nutricionais¹⁹, doenças gastrointestinais e doença celíaca^{1,20}, infecções maternas ou durante a infância^{17,18}, uso de medicamentos e drogas pela mãe durante a gestação^{17,21}, gestação gemelar²², fissura labiopalatina isolada^{23,24}, diversas condições sistêmicas hereditárias e síndromes têm afetado o desenvolvimento do esmalte na dentição decídua e permanente²⁵. As doenças sistêmicas ou genéticas podem afetar o desenvolvimento

do esmalte por meio do seu efeito patológico no indivíduo ou ainda estar associado a genes que têm influência indireta ou direta sobre a amelogênese¹.

As fissuras orofaciais isoladas são consideradas como parte das dismorfologias do desenvolvimento craniofacial e este defeito congênito tem uma prevalência mundial de 1 a cada 700 nascidos^{26,27}, embora esta prevalência varie de acordo com a variação geográfica²⁸. São alterações que podem se manifestar durante a formação do lábio, palato primário ou secundário. Assim, são classificadas de acordo com as estruturas envolvidas na fissura, as quais podem ser fissuras labiais, labiais com acometimento de osso alveolar, labiopalatinas ou palatinas isoladas. Fissuras labiopalatinas são consideradas o fenótipo mais comum, afetando aproximadamente de 30 a 35% dos pacientes, seguida das fissuras labiais e palatinas isoladas (20-25%)²⁸, sendo as fissuras unilaterais mais comuns que as bilaterais. Quanto mais estruturas envolvidas, mais severas as fissuras são consideradas. Com relação a lateralidade, o lado esquerdo frequentemente é o mais afetado entre os fissurados unilaterais, ainda que os estudos não encontrem uma explicação convincente sobre este fato. Além disso, o sexo masculino tem maior predileção pelas fissuras. A sua etiologia está relacionada às interações complexas entre múltiplos fatores ambientais e genéticos²⁹.

O estilo de vida e fatores de risco ambientais têm sido considerados importantes no processo de desenvolvimento das fissuras. Exposições maternas ocupacionais ou à medicamentos de uso contínuo, fumo, álcool, infecções virais e deficiências nutricionais estão entre os fatores frequentemente associados às fissuras^{29,30}. Com relação aos fatores genéticos, diversos genes têm sido explorados em estudos para a compreensão da sua etiologia^{23,31,31}.

O fato é que quando se observa a etiologia dos DDE e das fissuras, ambos apresentam fatores semelhantes, o que sugere uma sobreposição de fatores e poderia justificar a manifestação desses DDE na dentição decídua. Por outro lado, como os pacientes fissurados são frequentemente submetidos a intervenções cirúrgicas para correção do defeito congênito desde os primeiros anos de vida, o momento dessas intervenções coincide com o período de mineralização dos dentes permanentes, o que poderia atuar como um fator de risco para a dentição permanente.

Conhecer a suscetibilidade de pacientes fissurados a diferentes tipos de DDE, como amelogênese imperfeita, hipoplasia, HMD e HMI, outras hipomineralizações decorrentes de trauma/infecção dependendo do diagnóstico e lateralidade da fissura são importantes para identificar os grupos de risco para cada DDE. Assim como explorar a relação que existe entre os procedimentos cirúrgicos pode auxiliar na compreensão do DDE em si. Por outro lado, também é importante conhecer como a HMD e HMI se manifesta nesses pacientes,

considerando quais dentes são os mais afetados por esse DDE de acordo com o fenótipo das fissuras. Por fim, a associação da HMD e da HMI nesses pacientes também deve ser explorada visto que pode auxiliar no diagnóstico precoce. Todos esses aspectos podem auxiliar na conscientização da equipe multidisciplinar quanto para a odontopediatra responsável pelo manejo desses pacientes, tanto para o diagnóstico e encaminhamento precoce, estratégias e planos de tratamento, bem como estabelecer prognósticos visando a qualidade de vida desses pacientes.

2 PROPOSIÇÃO

O objetivo deste estudo foi caracterizar os defeitos de desenvolvimento do esmalte (DDE) em pacientes fissurados dependendo do fenótipo da fissura e da lateralidade, assim como explorar a relação dos procedimentos cirúrgicos com os diferentes tipos de DDE. A partir desta caracterização inicial, a hipomineralização de molares decíduos (HMD) e de molares e incisivos permanentes (HMI) também foram caracterizadas considerando a dentição, tipo de dente, fenótipo e lateralidade das fissuras. Por fim, também foi avaliada a associação entre HMD e HMI considerando a presença e severidade de acordo com pares dentários.

3 PUBLICAÇÕES

Esta tese de doutorado foi elaborada no formato de três publicações correspondentes a artigos científicos para publicação em periódicos internacionais.

Artigo 1 - Caracterização de defeitos de desenvolvimento do esmalte em pacientes com fissuras orofaciais e a sua relação com os procedimentos cirúrgicos.

Artigo 2 - Caracterização da hipomineralização de molares decíduos e hipomineralização de molares e incisivos em pacientes com fissura orofacial.

Artigo 3 - Associação entre hipomineralização de molares decíduos e de molares e incisivos em pacientes fissurados.

3.1 Artigo 1*

Caracterização de defeitos de desenvolvimento do esmalte em pacientes com fissuras orofaciais e a sua relação com os procedimentos cirúrgicos.

Declaração de relevância clínica

Pacientes fissurados são mais suscetíveis aos defeitos de esmalte, especialmente às hipomineralizações demarcadas do esmalte, principalmente em casos de fissuras mais severas. Conhecer esta suscetibilidade favorece o diagnóstico precoce dos defeitos de esmalte, o encaminhamento oportuno para o Odontopediatra e consequentemente decisões de tratamento mais oportunas e melhores desfechos.

Resumo

Objetivos: Este estudo teve como objetivo caracterizar os defeitos de desenvolvimento do esmalte (DDE) mais frequentes nos pacientes fissurados dependendo do fenótipo da fissura e da lateralidade, assim como explorar a relação dos procedimentos cirúrgicos com os diferentes tipos de DDE.

Design de estudo: Neste estudo transversal, foram avaliadas 290 documentações ortodônticas padronizadas e prontuários médicos de um hospital referência no tratamento de pacientes com fissuras labiais (FL), labiais com acometimento do osso alveolar (FLa), labiopalatinas (FLP) e palatinas (FP), fissuras medianas (FM), unilaterais direita (D), esquerda (E) ou bilaterais (B). O registro dos DDE foi realizado utilizando o Índice de Ghanim (2015). As informações sobre os períodos de intervenção cirúrgica foram obtidas nos prontuários médicos. Os resultados descritivos foram reportados por meio das frequências e percentuais e a razão de prevalência (RP) foi calculada para as comparações dos DDE entre os fenótipos das fissuras, lateralidade e procedimentos cirúrgicos.

Resultados: A prevalência de DDE foi de 77,2%. A presença de hipomineralização demarcada esteve mais associada às FP e FLP, enquanto a hipoplasia esteve associada à FLa e as outras hipomineralizações esteve presente em todos os fenótipos, porém se bilateral aumentou as

* Artigo formatado de acordo com as normas do periódico *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology* para o qual será submetido.

chances desses DDE se manifestarem. As hipoplasias também foram associadas ao procedimento de adesão labial.

Conclusão: A hipomineralização demarcada foi o DDE mais frequente na população e o fenótipo da fissura influenciou o tipo de DDE manifestado, sem influência da lateralidade. O procedimento de adesão labial aumentou as chances da manifestação das hipoplasias.

Introdução

As fissuras orofaciais isoladas são consideradas um dos defeitos congênitos mais comuns, com uma prevalência mundial de 1 a cada 700 nascidos^{1,2}. As manifestações das fissuras podem envolver apenas o lábio, lábio e osso alveolar, lábio, osso alveolar e palato ou apenas o palato de maneira isolada³. Pacientes fissurados são frequentemente submetidos a intervenções cirúrgicas para reabilitação desde os primeiros anos de vida. A queiloplastia e a palatoplastia são os procedimentos mais frequentes e geralmente realizados entre 3 e 6 meses e até 1 ano de idade, respectivamente, embora exista uma certa variabilidade sobre o momento de intervenção dependendo do centro de tratamento, além da necessidade de cirurgias complementares ao longo da vida para uma reabilitação integral.

O momento da exposição aos procedimentos cirúrgicos coincide com o período de formação e mineralização dos dentes decíduos e permanentes, o que faz com que estas intervenções possam atuar como um fator de risco para os defeitos de desenvolvimento do esmalte (DDE). O tipo de DDE depende do estágio de desenvolvimento dentário em que ocorre algum tipo de dano, os quais podem ser fatores sistêmicos, ambientais, locais e genéticos⁴. Como a mineralização dos dentes decíduos ocorre desde o 4º mês de vida intrauterina até o 1º ano de vida e os dentes permanentes a partir do nascimento, acredita-se que procedimentos cirúrgicos realizados nos pacientes fissurados poderiam atuar como um fator local e aumentar as probabilidades para a manifestação dos DDE. Estes DDE podem manifestar-se como defeitos quantitativos que comprometem a quantidade de esmalte formado e são caracterizados principalmente como amelogenese imperfeita e hipoplasias, ou também podem acontecer alterações qualitativas durante a mineralização do esmalte e que se manifesta clinicamente como opacidades difusas ou demarcadas⁵.

Alguns estudos têm demonstrado a associação das fissuras orofaciais isoladas com os DDE. Revisões sistemáticas recentes mostraram que a prevalência de DDE em pacientes fissurados varia de 25 a 58% e que a presença da fissura aumenta de 3 a 5 vezes as chances de os defeitos se manifestarem, porém sem distinguir entre os diferentes tipos^{7,8}. Em resumo, a maioria dos achados mostraram que pacientes fissurados apresentam uma maior prevalência de

DDE e, o lado afetado pela fissura também tem maior prevalência dos defeitos, bem como sugerem que os dentes permanentes são frequentemente mais acometidos em comparação aos decíduos⁸. Embora os estudos disponíveis explorem a associação das fissuras orofaciais com os DDE, frequentemente os resultados são reportados de maneira generalizada. A maioria apresenta limitações em relação à caracterização dos tipos de DDE mais frequentes nestes pacientes e não considera o fenótipo e nem a lateralidade das fissuras. Dentre as principais limitações encontradas estão: o reporte de DDE sem especificação dos diferentes tipos de defeitos; dificuldade de compreensão sobre a classificação dos defeitos devido à utilização de diferentes nomenclaturas; critérios de diagnóstico que não incluem todos os diagnósticos diferenciais possíveis; inclusão de pacientes com fenótipo apenas de fissura labiopalatina sem considerar os outros fenótipos possíveis, além de número amostral pequeno ou sem cálculo da amostra. Assim, sabe-se que pacientes fissurados são mais suscetíveis aos DDE, porém a ausência de diagnóstico diferencial entre os diferentes tipos limita a compreensão dos defeitos nesses pacientes, assim como se existe alguma associação maior entre os possíveis fenótipos da fissura e algum defeito específico, bem como se os procedimentos cirúrgicos podem aumentar o risco da sua manifestação. Considerando a intervenção cirúrgica como um fator local nesta associação com os DDE nesses pacientes, a hipótese deste estudo é que os DDE mais frequentes sejam as hipoplasias e as hipomineralizações demarcadas e que a manifestação dos defeitos pode variar em função do fenótipo e lateralidade da fissura. Dessa forma, o objetivo deste estudo foi caracterizar os DDE mais frequentes nos pacientes fissurados dependendo do fenótipo da fissura e da lateralidade, assim como explorar a relação dos procedimentos cirúrgicos com os diferentes tipos de DDE.

Métodos

Este estudo foi reportado de acordo com o STROBE statement (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology).

Desenho de estudo, período de coleta de dados e participantes

Este estudo transversal foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Faculdade de Odontologia de Araraquara (CAAE: 21486719.5.0000.5416) e seguiu as recomendações da Declaração de Helsinki para pesquisas médicas envolvendo seres humanos ou dados humanos identificáveis. A população deste estudo foi composta por pacientes fissurados atendidos no Hospital Sobrapar Crânio e Face desde 1980 até 2021, considerado um centro de referência no Brasil, na cidade de Campinas/SP para o tratamento

desta condição. Os prontuários médicos e odontológicos foram avaliados entre Outubro/2019 a Dezembro/2021.

Prontuários médicos e odontológicos de pacientes com diagnóstico médico de fissuras orofaciais isoladas foram avaliados. Dentre os critérios de inclusão dos participantes, foram considerados: pacientes atendidos no Hospital Sobrapar nos anos de 1980 até 2021 com idade entre 3 e 14 anos de idade no momento da realização da documentação ortodôntica padronizada de acordo com a Academia Americana de Ortodontia⁹ e com diagnóstico médico de fissuras orofaciais isoladas; disponibilidade de prontuários com histórico médico e odontológico completo dos pacientes, fotografias intraorais padronizadas que permitissem a avaliação de todas as superfícies dentárias, totalizando 5 fotografias intraorais (oclusal superior e inferior, laterais direita e esquerda e vista frontal); presença de pelo menos um segundo molar decíduo e/ou primeiro molar permanente irrompidos. Não foram incluídos pacientes com diagnóstico médico ausente, incerto, síndromes ou que não correspondesse à fissura orofacial isolada; prontuários médicos e odontológicos incompletos, conjunto de fotografias intraorais incompleto, fotografias não padronizadas, de baixa qualidade, pixeladas, distorcidas, mal iluminadas e/ou com dentes borrados ou que não permitissem a visualização de todas as superfícies dentárias; ausência de todos os segundos molares decíduos ou primeiros molares permanentes; e usuários de aparelho ortopédico ou ortodôntico fixo. A forma de amostragem foi consecutiva de acordo com o ano/ordem de ingresso no hospital.

Variáveis

A variável primária foi a presença da hipomineralização demarcada no esmalte. Defeitos do esmalte como fluorose dentária, hipoplasias e outras hipomineralizações não-HMI, que fazem parte do diagnóstico diferencial da hipomineralização demarcada foram considerados como variáveis secundárias. Sexo, idade na avaliação dentária, frequência e tipo de procedimento cirúrgico sob anestesia geral, fenótipo e lateralidade da fissura foram considerados como variáveis independentes.

Coleta de dados e controle de viés

A hipomineralização demarcada foi classificada de acordo com o Índice da HMI, proposto e validado por Ghanim et al.^{10,11}. Este índice considera o estágio de irrupção do dente, as características clínicas e a extensão das hipomineralizações demarcadas por superfície e ainda permite o registro de outros DDE (fluorose dentária, hipoplasias, amelogenese imperfeita e outras hipomineralizações decorrentes de trauma ou infecção) (Tabela 1). Neste estudo não

foi realizada a avaliação da extensão pois não fazia parte dos objetivos e todas as avaliações foram realizadas no nível de paciente. Assim, independente da característica clínica da hipomineralização demarcada, o paciente foi considerado como portador deste defeito quando: apresentava pelo menos um segundo molar decíduo podendo estar associado a caninos e primeiros molares decíduos¹²; pelo menos um primeiro molar permanente afetado podendo estar associado aos incisivos permanentes¹³; ou ainda quando outros dentes permanentes apresentavam características semelhantes à da HMI¹⁴. As avaliações dentárias foram realizadas por um examinador previamente calibrado para o diagnóstico dos DDE (Kappa = 0.82). A fidelidade do diagnóstico médico dos pacientes foi alcançada pelo fato de ser realizado somente por dois médicos cirurgiões experientes. O fenótipo das fissuras foi dividido de acordo com a estruturas envolvidas no defeito congênito: Fissuras labiais (FL), fissuras labiais com acometimento do osso alveolar (FLa), fissuras labiopalatinas (FLP), fissuras palatinas (FP) e fissuras medianas (FM); assim como a lateralidade foi dividida entre unilateral direita ou esquerda ou bilateral. Dados sobre os procedimentos cirúrgicos sob anestesia geral e época de intervenção foram obtidos nos prontuários médicos somente dos pacientes que atenderam os critérios para a avaliação dentária.

Tamanho da amostra e análise estatística

Para o cálculo amostral, foi considerada a prevalência de 25% de DDE nestes pacientes a partir da revisão sistemática com metanálise de Marzouk et al.⁶, o nível de confiança de 95% e a população finita de pacientes fissurados do hospital e com idades de 3 a 14 anos, resultando em um tamanho amostral mínimo de 174.

As análises descritivas foram realizadas por meio de frequências e porcentagens para as variáveis categóricas e de média e desvio padrão para as variáveis quantitativas. As prevalências dos DDE foram reportadas a nível de paciente. As análises de associação entre os fenótipos das fissuras, procedimentos cirúrgicos e presença de DDE foi realizada por meio do modelo linear generalizado e função link logarítmica. Os resultados foram apresentados como razões de prevalência (RP) com valores de p e intervalos de confiança de 95% (IC 95%). O nível de significância foi estabelecido em 0,05. As análises foram realizadas usando o programa Stata® 16.1 (College Station, TX, USA).

Resultados

Foram avaliadas 807 documentações ortodônticas disponíveis de pacientes atendidos no Hospital Sobrapar, das quais foram excluídas: 393 (48,7%) por serem de pacientes que apresentavam outros diagnósticos diferente de fissuras orofaciais isoladas ou quando fissurados apresentavam idade superior a 14 anos e 124 (15,3%) por apresentarem ausência de segundos molares decíduos ou primeiros molares permanentes ou por qualidade inadequada das fotografias para avaliação.

A amostra final consistiu em 290 documentações ortodônticas avaliadas, das quais 172 (59,3%) eram pacientes do sexo masculino e 118 (40,7%) do sexo feminino. O tipo de fissura mais frequente nesses pacientes foi a FLP (68,3%) e entre as fissuras unilaterais, o lado esquerdo foi o frequentemente mais afetado (64,3%) independente do tipo de fissura. A maioria dos pacientes estavam em fase dentição mista (78,3%) com uma média de $22,2 \pm 2,5$ dentes presentes no momento da avaliação (Tabela 2).

Os resultados mostram que 77,2% dos pacientes apresentavam algum tipo de DDE. A prevalência da hipomineralização demarcada foi de 52,1%, e, portanto, o DDE mais frequente nesta população estudada, seguida da hipoplasia 27,6%, outras hipomineralizações não-HMI 20,7% e opacidades difusas 14,1% (Tabela 3).

A tabela 4 apresenta a análise de associação dos DDE de acordo com o fenótipo e lateralidade da fissura. A presença de hipomineralização demarcada esteve mais associada ao fenótipo de FP (RP= 4,36; IC95% 1,59-11,94) e FLP (RP=2,77; IC95% 1,54-4,98), independente da lateralidade da fissura. Por outro lado, a presença de hipoplasia esteve mais associada ao fenótipo de FLa (RP= 5,24; IC95% 1,12-24,61) e quando a fissura era bilateral, a probabilidade de um paciente com estas características apresentar este tipo de defeito foi aproximadamente 8,7 vezes. Com relação às outras hipomineralizações não-HMI, as probabilidades de um paciente apresentar este tipo de DDE são semelhantes entre os fenótipos de FLP, FL e FLa, porém aumentam quase 5 vezes quando a fissura é bilateral independente do fenótipo (RP= 4,9; IC95% 1,41-17,08). Estas associações não foram influenciadas pela idade, sexo ou tipo de dentição.

A tabela 5 mostra a frequência e a idade mediana em que os procedimentos cirúrgicos sob anestesia geral mais frequentes foram realizados nos pacientes avaliados. Considerando o momento de intervenção, os resultados mostram que a adesão labial era realizada aos 3 meses de idade, seguida da queiloplastia aos 2,5 anos, da palatoplastia aos 3,4 anos, da alveoloplastia aos 10,8 anos e o enxerto ósseo alveolar aos 12 anos. Porém, os procedimentos cirúrgicos mais

frequentes foram a queiloplastia (88,6%), seguida da palatoplastia (72,8%) e do enxerto ósseo alveolar (48,3%). Também foi avaliada a associação entre os DDE e os procedimentos cirúrgicos. É possível observar que pacientes submetidos a palatoplastia ou ao enxerto ósseo alveolar apresentaram menor chance de manifestar a hipomineralização demarcada e sem diferenças com os demais procedimentos cirúrgicos. Com relação à hipoplasia, pacientes submetidos à adesão labial apresentaram 1,57 vezes mais probabilidade de também apresentar este DDE, enquanto para as outras hipomineralizações não-HMI não houve diferenças entre os procedimentos cirúrgicos (Tabela 5).

Discussão

O atendimento de pacientes com fissuras orofaciais frequentemente é realizado por uma equipe multidisciplinar desde a primeira infância com o objetivo de promover uma reabilitação integral desses pacientes a nível funcional, psicológico e social. Conhecer as possíveis alterações dentárias nesses pacientes, especificamente se são mais suscetíveis aos DDE e se o tipo de defeito pode variar de acordo com o fenótipo da fissura deve ser considerado na abordagem em equipe, visto que estas informações podem auxiliar no diagnóstico precoce bem como na implementação de estratégias de controle/prevenção e tratamento menos invasivos e onerosos. Este estudo caracterizou os tipos de DDE mais frequentes em pacientes fissurados e como esses defeitos se manifestam nos diferentes fenótipos de fissura. Além disso, também foi avaliada a relação entre os DDE e os procedimentos cirúrgicos mais frequentes aos quais os pacientes são submetidos ao longo da vida.

A maioria dos pacientes fissurados eram do sexo masculino, o que está de acordo com estudos anteriores que demonstraram que esta dismorfologia afeta mais homens que mulheres^{8,15,16}. A FLP foram as mais frequente nesta amostra assim como o lado esquerdo foi o mais afetado, o que é consistente com os achados de outros estudos com pacientes fissurados^{8,17}.

A prevalência de DDE de 77,2% encontrada neste estudo é superior às reportadas até o momento (25 – 58%)^{6,7}. Este resultado pode estar relacionado ao fato que o índice utilizado neste estudo permitiu o registro de defeitos além de hipoplasias e hipomineralizações, os quais foram focos da maioria dos estudos conforme reportado por Marzouk et al.⁶ e Fonseca-Souza et al.⁷. Esta pode ser considerada uma das vantagens em se utilizar o índice de Ghanim et al.^{10,11}, que é considerado um dos mais completos justamente por permitir o registro de DDE que são diagnósticos diferenciais das hipomineralizações demarcadas, aumentando assim a possibilidade de diagnósticos e evitando assim o subdiagnóstico de defeitos que são de igual importância. O DDE mais frequente nessa população estudada foi a hipomineralização

demarcada, seguida da hipoplasia, de outras hipomineralizações não-HMI e de opacidades difusas. Estes resultados confirmam a hipótese inicial deste estudo, que as hipomineralizações demarcadas e hipoplasias seriam os defeitos mais presentes. Existe uma variabilidade sobre a prevalência da hipomineralização demarcada na literatura em pacientes fissurados. Alguns estudos mostraram prevalências que variam de 18%¹⁸ a 89%¹⁹. Estas diferenças com relação aos resultados encontrados neste estudo podem ser devido ao fato de avaliações concentradas somente na região anterior superior, especialmente na região de incisivos, o que exclui o diagnóstico dos outros dentes e poderia impactar diretamente nos valores de prevalência mesmo a nível de paciente, pois um paciente poderia não ter o defeito na região anterior e sim na posterior, porém como não foi avaliado, diminui a prevalência considerando o paciente como sem DDE. Um outro possível fator para essa diferença pode ser resultante do pequeno tamanho amostral, o que poderia aumentar a prevalência.

Com relação a associação entre os diferentes tipos de DDE e fenótipos da fissura, a maior força de associação entre hipomineralização demarcada e FP e FLP nos remete a ideia de localização espacial na cavidade bucal, pois para o registro deste defeito é necessário pelo menos um segundo molar decíduo ou primeiro molar permanente afetado por uma opacidade demarcada ou variações em sua severidade. Ou seja, na presença de fissuras afetando a região posterior, foram observados defeitos que coincidem com esta localização. Como FLP também apresentou maior força de associação com esse tipo de DDE, isso nos mostra que quanto maior a severidade da fissura, afetando várias estruturas ao mesmo tempo, maior a probabilidade de apresentar esse tipo de DDE. Além disso, o fato desse tipo de DDE não ter sido afetado pela lateralidade mostra que como ambos os fenótipos acometem o palato e nesta porção geralmente a localização é central, deixando ambos os lados suscetíveis à hipomineralização demarcada e, portanto, sem diferença nas análises quanto à lateralidade.

O fato de a hipoplasia apresentar uma maior força de associação com a FLa também segue o raciocínio sugerido anteriormente sobre a localização espacial de DDE e fissura. Como neste fenótipo de fissura, o lábio e osso alveolar estão afetados, possivelmente a região anterior superior foi mais afetada por esse tipo de DDE e ainda, se a fissura era bilateral, a probabilidade para manifestar esse DDE aumenta de 5 para 8 vezes, o que também demonstra que quanto maior a severidade da FLa, acometendo ambos os lados, maior a frequência desse tipo de defeito. Quando se compara estes resultados com os observados em outros estudos que avaliaram somente a região anterior, a hipoplasia também era o defeito mais frequente¹⁸. Por outro lado, as probabilidades de um paciente apresentar as outras hipomineralizações não-HMI foi semelhante entre FLP, FL e FLa, esse resultado demonstra que é um tipo de defeito que

pode afetar tanto a região anterior como posterior pelas estruturas envolvidas nas fissuras. Como a probabilidade de manifestar este DDE aumenta significativamente para quase 5 vezes se esses fenótipos são bilaterais, sugere também que quanto maior a severidade, maiores as chances de apresentar outras hipomineralizações não-HMI. Não foi realizada análise de associação entre as opacidades difusas, fenótipo da fissura e lateralidade pois como é um defeito que tem etiologia relacionada à exposição crônica ao fluoreto, não seria relevante caracterizar os resultados em subgrupos de fissuras e também porque esse DDE acomete toda a dentição.

Considerando o momento das intervenções cirúrgicas, a adesão labial, queiloplastia e palatoplastia são os procedimentos que poderiam estar associados aos DDE devido ao período de formação e mineralização dos dentes estarem sobrepostos ao momento das intervenções de acordo com as medianas das idades observadas. Os resultados mostraram uma certa variabilidade sobre a idade de intervenção, o que pode ser observado nos valores com intervalos amplos representados pelos interquartis. Também é preciso considerar que este foi um estudo transversal, ou seja, nem todos os pacientes chegaram ao hospital após o nascimento para serem tratados e acompanhados ao longo do tempo, o que faz com que algumas cirurgias que são preconizadas para idades mais jovens fossem realizadas em idades maiores, resultando em intervenções tardias. Além disso, devido ao fenótipo de FLP ter sido mais frequente na população isso implica no fato que um mesmo paciente é submetido a diferentes procedimentos em diferentes momentos da vida, o que dificulta estabelecer uma relação direta entre as cirurgias e os DDE. Por exemplo, um paciente com esse fenótipo seria submetido pelo menos a queiloplastia, palatoplastia e enxerto ósseo alveolar, sem considerar as cirurgias secundárias de cada reparo. Apesar dos pacientes submetidos a palatoplastia terem apresentado menores chances de manifestar a hipomineralização demarcada, os valores próximos a 1 nos mostra uma tendência de que possivelmente em uma amostra maior, pode ser encontrada uma associação positiva. Pelo fato desse DDE ter sido fortemente associado às fissuras que tinham o envolvimento do palato (FP e FLP) e sabendo que esses pacientes são submetidos a correção cirúrgica para o fechamento, era esperado que houvesse também uma associação com este tipo de procedimento cirúrgico. Por outro lado, é compreensível a razão pela qual os pacientes submetidos ao enxerto ósseo alveolar têm menos chances de manifestar as hipomineralizações demarcadas. Este é um procedimento que era frequentemente realizado aos 12 anos de idade nos pacientes avaliados, e neste período a mineralização dos dentes já foi finalizada justificando a menor frequência desse DDE. Além disso, é um procedimento realizado frequentemente em pacientes que necessitam de correção cirúrgica na região anterior e como o diagnóstico para esse DDE se baseia na presença do defeito na região posterior, poderia contribuir para menor

frequência também. Aqui poderia ser aplicada a mesma ideia sobre o conceito espacial discutido anteriormente, mas com relação à região de intervenção de acordo com o procedimento cirúrgico. Já a associação positiva encontrada entre hipoplasia e adesão labial é condizente com a idade de intervenção, na qual os dentes ainda estavam em fase de deposição e mineralização do esmalte, o que poderia atuar como um trauma local, já que este defeito é frequentemente associado a este tipo de fator etiológico local. Por outro lado, como as outras hipomineralizações, que são decorrentes de trauma local ou infecção, não apresentaram diferenças estatísticas entre os procedimentos cirúrgicos, os quais eram realizados em diferentes idades. Como estas intervenções podem atuar como fator de risco, os resultados sugerem que os dentes podem estar suscetíveis a este tipo de DDE desde que ainda estejam no período de mineralização.

Diante de todos os resultados observados, foi possível caracterizar os DDE nos diferentes fenótipos de fissura, além de considerar o efeito da lateralidade na manifestação dos defeitos. Este é um dos diferenciais deste estudo, que demonstrou a importância da inclusão de outros fenótipo além da FLP, principalmente porque os resultados mostraram que os tipos de DDE se manifestam de maneira distinta dependendo do fenótipo da fissura. Assim, os resultados apresentados mostraram à qual DDE os pacientes são mais suscetíveis considerando o seu fenótipo.

A razão da associação entre as fissuras orofaciais e DDE ainda permanece incerta. Alguns estudos sugerem fatores em comum relacionados às duas condições, intervenções cirúrgicas ou ainda alterações genéticas compartilhadas^{8,20-22}. Para a compreensão desta associação deve-se considerar a relação temporal entre as alterações (fissuras orofaciais e DDE) e os fatores associados aos pacientes fissurados. Pensando na sucessão dos eventos, as fissuras acontecem entre a 4ª e 12ª semana de vida intrauterina enquanto a formação e mineralização dos dentes inicia no 4º mês de vida intrauterina para os decíduos e a partir do nascimento para os permanentes. Assim, a hipótese sugerida em estudos sobre fatores ambientais compartilhados pode não ser totalmente válida. Uma vez que a exposição materna ao fator de risco deveria ser longa ou intermitente, para permanecer desde a formação da maxila, lábio e palato até o nascimento, para que pudesse ser observado algum DDE na dentição decídua. Porém quando pensamos na permanente, esta teoria não se aplica, pois a criança deveria estar exposta ao mesmo fator materno que causou a fissura para apresentar os defeitos. Talvez exposições em comum, mas que aconteceram de maneira intermitente ao longo da vida da criança possam justificar uma etiologia compartilhada, mas não que a exposição que gerou a fissura é a mesma que altera a formação do esmalte. Porém, a hipótese de alteração genética

faz mais sentido, com a alteração em genes que justifiquem as duas condições^{21,23,24}. Ou ainda, as intervenções cirúrgicas ao longo da vida, que atuam como um trauma local e, portanto, perturbam a formação do esmalte. Com relação aos fatores associados, deve-se considerar que o paciente fissurado necessita das intervenções cirúrgicas para a reabilitação, isso implica em anestesia geral, uso de medicamento peri e pós-operatório, trauma pela manipulação de tecidos, alteração no suprimento sanguíneo e outros fatores que envolvem as técnicas cirúrgicas e inflamação local que podem alterar a formação do esmalte^{19,22,25}, o que dificulta dissociar esses fatores entre si. A necessidade da cirurgia nesses pacientes é inquestionável, mas saber que esses pacientes são mais suscetíveis aos DDE possivelmente pela intervenção cirúrgica auxilia na compreensão da etiologia dos DDE em si. Além disso, a conscientização por parte da equipe multidisciplinar é essencial para o acompanhamento do desenvolvimento dentário, permitindo assim o diagnóstico precoce e encaminhamento para o odontopediatra, o que é de extrema importância considerando os desfechos possíveis dos DDE.

Entre os pontos fortes deste estudo destacamos o cálculo e o tamanho da amostra, sendo um dos estudos de DDE em pacientes fissurados com maior número amostral até o momento. Além disso, o uso de método de avaliação baseado em fotografias para o diagnóstico dos DDE permitiu a caracterização dos defeitos nos pacientes atendidos no Hospital Sobrapar em número robusto, o que possivelmente seria dificultado pela avaliação clínica dentária in vivo e presencial, pois certamente muitos pacientes não poderiam ser contatados, principalmente os mais antigos. Considerando também que este é um centro de referência no tratamento desta condição e recebe pacientes de todo o Brasil, isso dificultaria o deslocamento desses pacientes até o local para serem examinados, principalmente aqueles que já finalizaram os seus tratamentos ou os que optaram por dar continuidade em outros centros de referência, o que consequentemente implicaria em uma amostra menor. Assim, como a documentação ortodôntica já faz parte dos prontuários desses pacientes pela abordagem multidisciplinar que o hospital adota, foi possível realizar as avaliações por meio de material já existente, incluindo desde pacientes mais antigos até os que ingressaram mais recentemente no hospital. O uso desta ferramenta permitiu também que este estudo pudesse ser conduzido durante o período da pandemia de Covid-19 mantendo a segurança da pesquisadora durante as avaliações sem aumentar o risco de exposição ao vírus pelas análises na cavidade bucal, algo que seria restrito pelas normas de biossegurança e poderia limitar o número de pacientes avaliados. Outro ponto a ser destacado foi a utilização de critérios clínicos adequados e atualizados que permitiram o diagnóstico diferencial entre os tipos de DDE e também da classificação das fissuras incluindo

outros fenótipos além das FLP, o que permitiu traçar um perfil de DDE de acordo com o fenótipo de fissura.

Uma das limitações deste estudo foi a impossibilidade de usar uma classificação já existente para as fissuras devido a maneira com a qual os dados estavam registrados nos prontuários. Porém, isso vai de encontro ao conceito RWE (Real World Evidence) pois as informações foram obtidas a partir de dados do mundo real (RWD – Real World Data) existentes nos prontuários e, portanto, fora de um ambiente controlado de pesquisa²⁶. Como esses dados não foram registrados com fins de pesquisa, a obtenção de RWD retrospectivos exige uma avaliação da qualidade desses dados bem como a utilização de métodos analíticos validados para que esse tipo de evidência seja gerado²⁷. Para isso, de acordo com os objetivos deste estudo, a coleta de dados foi planejada e organizada com a utilização de critérios válidos para registro dos DDE¹¹ e o diagnóstico/ fenótipo das fissuras foi registrado de acordo com o proposto por Allori et al.²⁸. Assim, o registro das fissuras envolveu a especificação das estruturas afetadas, a lateralidade e uma notação para classificar os pacientes em grupos significativos para a agregação e análise de dados. Isso, além de registrar os diferentes fenótipos em FLP e FP, permitiu subdividir os grupos de fissuras labiais em FL e FLA que geralmente aparecem combinados em um único grupo de FL na maioria dos estudos, porém para este estudo era importante saber o impacto do acometimento do alvéolo nos DDE, principalmente porque no início das avaliações esta característica parecia afetar mais a região anterior, o que foi comprovado posteriormente nas análises estatísticas. Sugere-se que em estudos futuros as avaliações sejam concentradas a nível de dentes também com o objetivo de compreender exatamente onde os DDE encontrados neste estudo podem se manifestar e quais os dentes mais suscetíveis a cada tipo de defeito, considerando a divisão de fenótipos da fissura utilizada neste estudo.

Conclusões

Em pacientes fissurados, os defeitos mais frequentes foram as hipomineralizações demarcadas, afetando mais da metade da população avaliada. O fenótipo da fissura influenciou o tipo de DDE manifestado, sendo que nas FP e FLP as hipomineralizações demarcadas foram mais frequentes, e nas FL e FLA as hipoplasias e outras hipomineralizações não-HMI. A lateralidade influenciou a presença dos DDE principalmente nas fissuras que envolvem a região anterior, aumentando as probabilidades de os manifestarem. Com relação os procedimentos cirúrgicos, foi encontrada uma associação positiva entre as hipoplasias e a adesão labial.

Declaração de interesse

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesse.

Fontes de financiamento

Este estudo foi apoiado pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de financiamento 001.

Agradecimentos

Os autores agradecem à presidente Dra Vera Lucia A. Raposo do Amaral e ao Dr. Cesar Augusto Raposo do Amaral do Hospital Sobrapar Crânio e Face pela autorização de acesso aos prontuários médicos e odontológicos dos pacientes. Os autores também são gratos pela disponibilidade da funcionária do hospital Simeia Pereira, quem foi essencial para a viabilização deste trabalho.

Referências

1. Sawh-Martinez R, Steinbacher DM. Syndromic Craniosynostosis. Clin Plastic Surg. 2019; 46: 141–55.
2. Van Dyck J, Cadenas de Llano-Pérula M, Willems G, Verdonck A. Dental development in cleft lip and palate patients: A systematic review. Forensic Sci Int. 2019; 300: 63-74. <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03573-1>
3. Mossey PA, Little J, Munger RG, Dixon MJ, Shaw WC. Cleft lip and palate. Lancet. 2009; 374 (9703): 1773-85.
4. Bussaneli DG, Vieira AR, Santos-Pinto L, Restrepo M. Molar-incisor hypomineralisation: an updated view for aetiology 20 years later. Eur Arch Paediatr Dent. 2022; 23(1): 193-98.
5. Seow WK. Developmental defects of enamel and dentine: challenges for basic science research and clinical management. Aust Dent J. 2014; 59(Suppl 1):143–54.
6. Marzouk T, Alves IL, Wong CL, DeLucia L, McKinney CM, Pendleton C, Howe BJ, Marazita ML, Peter TK, Kopycka-Kedzierawski DT, Morrison CS, Malmstrom H, Wang H, Shope ET. Association between Dental Anomalies and Orofacial Clefts: A Meta-analysis. JDR Clin Trans Res. 2021; 6(4): 368-81. doi: 10.1177/2380084420964795.
7. Fonseca-Souza G, de Oliveira LB, Wambier LM, Scariot R, Feltrin-Souza J. Tooth abnormalities associated with non-syndromic cleft lip and palate: systematic review and

- meta-analysis. *Clin Oral Investig.* 2022; 26(8): 5089-103. doi: 10.1007/s00784-022-04540-8.
8. Shen CA, Guo R, Li W. Enamel defects in permanent teeth of patients with cleft lip and palate: a cross-sectional study. *J Int Med Res.* 2019; 47(5): 2084-96. doi: 10.1177/0300060519832165.
 9. American Board of Orthodontics. Ideal photographs and radiographs. . Accessed January 16, 2023.
 10. Ghanim A, Elfrink M, Weerheijm K, Mariño R, Manton D. A practical method for use in epidemiological studies on enamel hypomineralisation. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2015; 16(3): 235-46.
 11. Ghanim A, Mariño R, Manton DJ. Validity and reproducibility testing of the Molar Incisor Hypomineralisation (MIH) Index. *Int J Paediatr Dent.* 2019; 29(1): 6-13. doi: 10.1111/ipd.12433.
 12. Elfrink ME, Schuller AA, Weerheijm KL, Veerkamp JS. Hypomineralized second primary molars: prevalence data in Dutch 5-year-olds. *Caries Res.* 2008; 42(4): 282-5.
 13. Weerheijm KL, Jalevik B, Alaluusua S. Molar-Incisor Hypomineralisation. *Caries Res.* 2001; 35: 390-1.
 14. Kevrekidou A, Kosma I, Kotsanos I, Arapostathis KN, Kotsanos N. Enamel opacities in all other than Molar Incisor Hypomineralisation index teeth of adolescents. *Int J Paediatr Dent.* 2021; 31(2): 270-77.
 15. Mossey PA, Mondell B. Epidemiology of oral clefts 2012: an international perspective. *Front Oral Biol.* 2012; 16: 1-18.
 16. Ajami S, Pakshir H and Samady H. Prevalence and characteristics of developmental dental anomalies in Iranian orofacial cleft patients. *J Dent (Shiraz)* 2017; 18: 193–200.
 17. Bartzela TN, Carels C, Maltha JC. Update on 13 Syndromes Affecting Craniofacial and Dental Structures. *Front Physiol.* 2017; 8: 1038.
 18. Ruiz LA, Maya RR, D'Alpino PH, Atta MT, da Rocha Svizero N. Prevalence of enamel defects in permanent teeth of patients with complete cleft lip and palate. *Cleft Palate Craniofac J.* 2013; 50(4): 394-9. doi: 10.1597/11-200.
 19. Allam E, Ghoneima A, Tholpady SS, Kula K. Enamel hypomineralization in children with clefts and the relationship to treatment. *Ann Plast Surg.* 2018; 81(5): 544-47.

20. Oliveira FV, Dionísio TJ, Neves LT, Machado MA, Santos CF, Oliveira TM. Amelogenin gene influence on enamel defects of cleft lip and palate patients. *Braz Oral Res* 2014; 28(1): 1-6.
21. Koruyucu M, Kasimoğlu Y, Seymen F, Bayram M, Patir A, Ergöz N et al. Rethinking isolated cleft lip and palate as a syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2018; 125(4): 307-12.
22. Vieira AR. Molar-Incisor Hypomineralization and Cleft Lip and Palate. *Annals of Plastic Surgery*. 2019; 82:2.
23. Wang H, Zhang T, Wu T, Hetmanski JB, Ruczinski I, Schwender H, et al. The FGF and FGFR Gene Family and Risk of Cleft Lip With or Without Cleft Palate. *Cleft Palate Craniofac J*. 2013;50(1):96-103.
24. Li CY, Prochazka J, Goodwin AF, Klein OD. Fibroblast growth factor signaling in mammalian tooth development. *Odontology*. 2014; 102(1):1-13.
25. Garot E, Rouas P, Somani C, Taylor GD, Wong F, Lygidakis NA. An update of the aetiological factors involved in molar incisor hypomineralisation (MIH): a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2022; 23(1): 23-38. doi: 10.1007/s40368-021-00646-x.
26. Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, Gray GW, Gross T, Hunter NL, LaVange L, Marinac-Dabic D, Marks PW, Robb MA, Shuren J, Temple R, Woodcock J, Yue LQ, Califf RM. Real-World Evidence - What Is It and What Can It Tell Us? *N Engl J Med*. 2016; 375(23): 2293-97. doi: 10.1056/NEJMs1609216.
27. Corrigan-Curay J, Sacks L, Woodcock J. Real-World Evidence and Real-World Data for Evaluating Drug Safety and Effectiveness. *JAMA*. 2018; 320(9): 867-68. doi: 10.1001/jama.2018.10136.
28. Allori AC, Mulliken JB, Meara JG, Shusterman S, Marcus JR. Classification of Cleft Lip/Palate: Then and Now. *Cleft Palate Craniofac J*. 2017; 54(2): 175-88. doi: 10.1597/14-080.

Tabelas

Tabela 1. Descrição do índice HMI.

Critério para as características clínicas	
0	Sem defeito
11	Opacidade difusa
12	Hipoplasia
13	Amelogênese imperfeita
14	Outras hipomineralizações não-HMI
2	Opacidade demarcada branco/creme
3	Opacidade demarcada amarelo/marrom
4	Fratura pós-irruptiva do esmalte
5	Restauração atípica
6	Cárie atípica
7	Extraído por HMD/HMI
8	Não pode ser classificado
9	Não irrompido ou com menos de 1/3 de irrupção

Adaptado de Ghanim e colaboradores.

Tabela 2. Características demográficas e clínicas dos participantes.

Idade na avaliação dentária, média (DP)	9,0	2,9
Mulheres, n (%)	118	40,7
Homens, n (%)	172	59,3
Diagnóstico da fissura, n (%)		
FL-B	2	0,7
FL-D	2	0,7
FL-E	13	4,5
FL-mediana	1	0,3
FLa-B	4	1,4
FLa-D	18	6,2
FLa-E	31	10,7
FLP-B	38	13,1
FLP-D	60	20,7
FLP-E	100	34,5
FP	21	7,2
Tipo de dentição, n (%)		
Decídua	27	9,3
Mista	227	78,3
Permanente	36	12,4
Dentes presentes, média (DP)	22,2	2,5

Tabela 3. Prevalência de DDE.

Defeitos do esmalte		
Sem defeitos do esmalte		
Pacientes sem DDE, n (%)	66	22,8
Hipomineralização demarcada		
Pacientes afetados, n (%)	151	52,1
Dentes afetados, % (DP)	7,4	9,9
Dentes afetados entre casos, % (DP)	14,0	9,7
Opacidade difusa		
Pacientes afetados, n (%)	41	14,1
Dentes afetados, % (DP)	6,7	19,0
Dentes afetados entre casos, % (DP)	47,7	24,4
Hipoplasia		
Pacientes afetados, n (%)	80	27,6
Dentes afetados, % (DP)	1,6	3,1
Dentes afetados entre casos, % (DP)	5,9	3,2
Outras hipomineralizações		
Pacientes afetados, n (%)	60,0	20,7
Dentes afetados, % (DP)	1,3	3,1
Dentes afetados entre casos, % (DP)	6,3	3,9

%; percentual de dentes afetados ou afetados entre casos.

DP: desvio-padrão.

Tabela 4. Associação entre os DDE e diagnóstico e lateralidade da fissura.

	n	%	RP	valor p	IC95 %	
Hipomineralização demarcada						
Fenótipo da fissura						
FLP	359	8,25	2,77	<u>0,001</u>	1,54	4,98
FL	14	3,64	1,00			
FLa	61	5,05	1,20	0,553	0,65	2,21
FP	38	8,09	4,36	<u>0,004</u>	1,59	11,94
Lateralidade da fissura						
E	231	7,11	1,73	0,053	0,99	3,00
D	139	7,77	1,72	0,083	0,93	3,18
B	64	7,05	1,00			
Hipoplasia						
Fenótipo da fissura						
FLP	68	1,56	1,71	0,498	0,36	8,13
FL	2	0,52	1,00			
FLa	26	2,15	5,24	<u>0,036</u>	1,12	24,61
Lateralidade da fissura						
E	48	1,48	1,64	0,300	0,65	4,14
D	16	0,89	1,00			
B	32	3,52	8,74	<u>0,000</u>	2,97	25,73
Outras hipomineralizações						
Fenótipo da fissura						
FLP	6	1,56	1,00			
FL	56	1,29	2,14	0,176	0,71	6,47

FLa	16	1,32	2,37	0,062	0,96	5,85
Lateralidade da fissura						
E	35	1,08	1,63	0,397	0,53	5,06
D	21	1,17	1,00			
B	22	2,42	4,91	<u>0,012</u>	1,41	17,08

Nota: FP somente pode ser analisada para hipomineralizações pela distribuição de eventos, existem zeros em subgrupos.

Ajustado por idade, sexo e tipo de dentição.

FLP: fissura labiopalatina; FL: fissura labial; FLa: fissura labial com acometimento de osso alveolar; FP: fissura palatina; E: esquerdo; D: direito; B: bilateral.

Tabela 5. Frequência de procedimentos cirúrgicos sob anestesia geral e idade mediana de intervenção.

				Defeitos de esmalte		
				RP (valor de p)		
Tipo de procedimento	n	%	Idade*	Hipomineralização demarcada	Hipoplasia	Outras hipomineralizações
Queiloplastia	257	88,6	2,5 (0,3;10,4)	0.99 (0.096)	0.99 (0.412)	0.99 (0.656)
Palatoplastia	211	72,8	3,4 (1,2;9)	<u>0.96 (<0.001)</u>	0.98 (0.328)	1.01 (0.602)
Enxerto ósseo alveolar	140	48,3	12 (8,2;18,2)	<u>0.96 (<0.001)</u>	0.97 (0.112)	0.99 (0.749)
Alveoloplastia	26	9,0	10,8 (7,6;13,3)	0.96 (0.168)	1.00 (0.933)	1.04 (0.088)
Adesão labial	16	5,5	0,3 (0,3;1,1)	1.11 (0.600)	<u>1.57 (0.039)</u>	1.12 (0.640)

*Idade em anos: mediana (interquartil 25%;75%).

3.2 Artigo 2*

Caracterização da hipomineralização de molares decíduos e hipomineralização de molares e incisivos em pacientes com fissura orofacial.

Caracterização da hipomineralização demarcada em pacientes fissurados.

Resumo

Contexto: Pacientes fissurados são mais suscetíveis aos defeitos de desenvolvimento do esmalte (DDE), principalmente às hipoplasias e hipomineralizações.

Objetivo: Identificar e caracterizar a hipomineralização de molares decíduos (HMD) e a hipomineralização de molares e incisivos (HMI), bem como outros DDE em pacientes fissurados dependendo da dentição, tipo de dente, fenótipo e lateralidade das fissuras.

Desenho: Neste estudo transversal foram avaliados 6432 dentes decíduos e permanentes de pacientes fissurados com idade entre 3 e 14 anos em um hospital referência no tratamento, utilizando fotografias intraorais. A classificação da hipomineralização demarcada foi realizada por um examinador calibrado utilizando o índice HMI. Análises estatísticas foram realizadas usando modelo linear generalizado binomial.

Resultados: Molares decíduos e permanentes foram mais afetados pela HMD e HMI, enquanto incisivos e caninos foram mais afetados pelas hipoplasias, sendo o arco superior o mais afetados pelos DDE. Os fenótipos de fissuras envolvendo o palato foram associados à HMD (OR = 31; IC 95%: 1,0 – 59,3) e à HMI (OR = 31,6; IC 95%: 0,6 – 53,2).

Conclusão: Pacientes fissurados apresentaram alta prevalência de HMD e HMI no arco superior e foram associados aos fenótipos mais severos das fissuras.

Palavras-chave: Fissura labial; fissura labiopalatina; fissura palatina; esmalte dentário; hipomineralização, hipoplasia.

Introdução

As fissuras orofaciais isoladas são consideradas um dos defeitos congênitos mais comuns entre as dismorfologias craniofaciais, afetando 1 a cada 700 nascidos vivos^{1,2}. Os

* Artigo formatado de acordo com as normas do periódico *International Journal of Paediatric Dentistry* para o qual será submetido.

fenótipos das fissuras têm sido caracterizados de acordo com as estruturas envolvidas, em fissuras labiais, labiais com acometimento de osso alveolar, labiopalatinas e palatinas (Allori et al., 2017) podendo ser uni ou bilaterais, sendo as que acometem o palato são consideradas as de maior severidade. Alterações dentárias tem sido associada a estes pacientes e frequentemente explorada com o objetivo de compreender outras condições que podem afetá-los. Dentre as possíveis alterações dentárias, estão as que afetam a dentição em número, forma, tamanho, posição e estrutura. As agenesias são as alterações de número mais frequentemente relatadas em pacientes fissurados^{4,5}.

Com relação às alterações de estrutura, encontram-se os defeitos de desenvolvimento do esmalte (DDE). Estudo mostram que pacientes fissurados são mais suscetíveis aos DDE^{6,7}, porém as hipoplasias são os defeitos mais explorados na dentição desses pacientes^{8,9}. O fato é que os DDE vão muito além das hipoplasias, porém os outros defeitos, como a amelogênese imperfeita e as hipomineralizações, tem sido pouco explorados nesses pacientes, apesar de também terem impacto na saúde bucal^{10,11}.

Dentre os DDE, a hipomineralização de molares decíduos (HMD) e de molares e incisivos permanentes (HMI) têm recebido destaque na literatura científica e na prática clínica, devido ao impacto negativo que têm na qualidade de vida dos pacientes e dificuldades com relação ao diagnóstico e tratamento. Enquanto na HMD o segundo molar decíduo acomete é o mais acometido, a HMI afeta pelo menos um primeiro molar permanente podendo estar ou não associada aos incisivos^{12,13}. Recentemente surgiu o termo HOPT que se refere a hipomineralização semelhante à HMI, porém que afeta outros dentes permanentes com exceção dos primeiros molares¹⁴.

Para o diagnóstico desses defeitos deve-se considerar a dentição, o tipo e características clínicas do dente afetado, considerando o amplo espectro de severidade. Isso porque outras hipomineralizações demarcadas também podem ser observadas de maneira isolada, especialmente em casos de infecções na dentição decídua ou associadas ao histórico de trauma. Diante de várias possibilidades de defeitos com características semelhantes, o treinamento para o diagnóstico diferencial dos DDE entre os profissionais responsáveis pelo atendimento desses pacientes é essencial para que seja definida a melhor estratégia de tratamento para cada tipo de defeito devido ao impacto que podem ter na qualidade de vida dos pacientes e necessidade de acompanhamento odontológico ainda mais frequente.

A maioria dos estudos sobre DDE em pacientes fissurados reporta dados generalizados ou se concentram apenas em hipoplasias, sem considerar o diagnóstico diferencial entre os diferentes tipos de DDE. Ainda, muitos estudos concentram suas avaliações somente na região

anterior e ao não considerar os dentes posteriores poderia levar ao subdiagnóstico da HMD, HMI e HOPT. Os DDE na dentição permanente são reportados frequentemente e por outro lado, os dados sobre a dentição decídua são escassos, o que também não permite uma compreensão dos DDE na dentição decídua. Portanto, além de saber que esses pacientes são mais suscetíveis aos DDE, é necessário compreender onde esses DDE se manifestam, ou seja, quais dentes estão mais suscetíveis dependendo do DDE e fenótipo da fissura. Assim, o objetivo deste estudo foi identificar e caracterizar a HMD e da HMI, bem como outros DDE em pacientes fissurados dependendo da dentição, tipo de dente, fenótipo e lateralidade das fissuras.

Materiais e métodos

Este estudo foi reportado de acordo com o guideline STROBE statement (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology). A metodologia utilizada neste estudo é semelhante à utilizada e publicada por Farias et al.¹⁵.

Desenho de estudo

Este estudo transversal foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Faculdade de Odontologia de Araraquara (CAAE: 21486719.5.0000.5416) e seguiu as orientações do Council for International Organization of Medical Sciences (CIOMS) sobre o uso de registros clínicos para pesquisa.

Coleta de dados

A população deste estudo foi composta por pacientes fissurados atendidos no Hospital Sobrapar Crânio e Face (Campinas, Brasil) desde 1980 até 2021. Os dados para esta pesquisa foram coletados entre Outubro/2019 a Dezembro/2021.

Participantes

As fotografias intraorais de pacientes fissurados com idades entre 3 e 14 anos de idade e que foram atendidos no Hospital Sobrapar entre 1980 e 2021 foram avaliadas. Cada documentação fotográfica dos pacientes era composta por 5 fotografias intraorais (oclusal superior e inferior, laterais direita e esquerda e vista frontal). Foram incluídos pacientes com o diagnóstico de fissura orofacial isolada, em seus diferentes fenótipos, com documentação fotográfica completa e com a presença de pelo menos um segundo molar decíduo e/ou primeiro molar permanente irrompidos. Pacientes com diagnóstico médico ausente, incerto, síndromes ou que não correspondesse à fissura orofacial isolada, conjunto de fotografias intraorais

incompleto, fotografias não padronizadas, de baixa qualidade, pixeladas, distorcidas, mal iluminadas e/ou com dentes borrados ou que não permitissem a visualização de todas as superfícies dentárias, ausência de todos os segundos molares decíduos ou primeiros molares permanentes e usuários de aparelho ortopédico ou ortodôntico fixo foram excluídos. A forma de amostragem foi consecutiva de acordo com o ano/ordem de ingresso no hospital.

Variáveis

A variável primária foi a presença da hipomineralização demarcada no esmalte. O tipo de dente decíduo e permanente, quadrante, sexo, idade, fenótipo e lateralidade da fissura foram considerados como variáveis independentes. A variável secundária foi a severidade, extensão da hipomineralização demarcada de acordo com a dentição e a presença outros defeitos de esmalte que são diagnósticos diferenciais.

Fonte de dados e mensurações

A hipomineralização demarcada foi classificada de acordo com o Índice da HMI, proposto e validado por Ghanim et al.^{16,17}. A hipomineralização demarcada foi registrada dependendo das características clínicas como cor da opacidade (branco-creme/amarelo-marrom), fratura pós-irruptiva do esmalte, restauração atípica, lesão de cárie atípica, molares extraídos devido à hipomineralização demarcada. Também foram registrados outros DDE como opacidades difusas, hipoplasias, amelogenese imperfeita e outras hipomineralizações não-HMI decorrentes de trauma ou infecção. A extensão foi registrada de acordo com a área afetada (menos de 1/3; entre 1/3 e 2/3; mais de 2/3 da superfície afetada). A presença do defeito foi classificada a nível de dente e de superfície (vestibular, oclusal, palatina/lingual). A severidade foi classificada de acordo com Ghanim et al.¹⁸. Todos os dentes presentes nas fotografias foram avaliados. Opacidades branco-creme/amarelo-marrom foram consideradas como defeitos leves e a partir da fratura pós-irruptiva, restaurações/lesões de cárie atípicas e extrações foram considerados como severos¹⁸. Os dados referentes ao fenótipo da fissura orofacial foram obtidos por meio dos prontuários médicos dos pacientes e classificados em fissuras labiais (FL), fissuras labiais com acometimento do osso alveolar (FLa), fissuras labiopalatinas (FLP), fissuras palatinas (FP) e fissuras medianas (FM); assim como a lateralidade foi dividida entre unilateral direita ou esquerda ou bilateral.

Controle de viés

As fotografias foram avaliadas por um examinador com experiência clínica no tema, o qual também foi previamente calibrado por um examinador expert para o uso do índice HMI, seguindo as recomendações específicas do manual de treinamento publicado por Ghanim et al.¹⁸. Inicialmente, o examinador padrão ouro apresentou ao examinador os critérios para diagnóstico dos defeitos de esmalte, com a exposição teórica dos critérios utilizados e códigos atribuídos dependendo da situação clínica observada. Posteriormente, o treinamento seguiu com o exame de 25 fotografias intraorais, às quais ambos os examinadores realizaram uma discussão prática de cada caso. A calibração propriamente dita foi realizada por meio do exame de 50 fotografias intraorais e após um intervalo de 15 dias, foi conduzido um novo exame para a determinação da concordância intra e inter-examinador, por meio da estatística Kappa. A pontuação do kappa intra-examinador foi de 0,85 para as características clínicas e extensão do defeito. A pontuação do kappa inter-examinador foi de 0,82 e 0,80 para as características clínicas e extensão, respectivamente. O diagnóstico referente ao fenótipo da fissura orofacial dos pacientes era realizado exclusivamente por dois médicos cirurgiões plásticos experientes no atendimento desses pacientes.

Tamanho da amostra

Para o cálculo amostral, foi considerada a prevalência de 25% de DDE nestes pacientes a partir da revisão sistemática com metanálise de Marzouk et al.⁶. Considerando esta prevalência, o nível de confiança de 95% e a população finita de pacientes fissurados do hospital com idades de 3 a 14 anos, o tamanho amostral mínimo foi de 174 pacientes.

Métodos estatísticos

As análises descritivas foram realizadas por meio de frequências e porcentagens para as variáveis categóricas. As prevalências foram estimadas a nível de dente. As análises de associação foram realizadas usando um modelo linear generalizado binomial, função de link logarítmica com estimação robusta da variância por conglomerados. Os resultados foram apresentados como razões de prevalência (RP), com valores de p e intervalo de confiança de 95% (IC95%). O nível de significância foi estabelecido em 0,05. As análises foram realizadas usando o programa Stata® 16.1 (College, TX, USA).

Resultados

Inicialmente, foram avaliadas 807 documentações fotográficas, das quais foram excluídas: 393 (48,7%) por diagnósticos diferentes de fissuras orofaciais isoladas e idade e 124 (15,3%) por apresentarem ausência de segundos molares decíduos ou primeiros molares permanentes ou por qualidade inadequada das fotografias para avaliação. Ao final, foram avaliadas 290 documentações fotográficas, das quais 172 (59,3%) eram pacientes do sexo masculino e 118 (40,7%) do sexo feminino. O fenótipo mais frequente das fissuras foi a FLP (68,3%), seguida da FLA (18,3%), FP (7,2%), FL (5,9%) e FM (0,3%), sendo as fissuras unilaterais mais frequentes (77,3%) e o lado esquerdo o mais afetado (64,3%). Em total, foram avaliados 6432 dentes, sendo 3245 (50,5%) decíduos e 3187 (49,5%) permanentes. A prevalência de pelo menos um tipo de DDE foi de 8,6% nos dentes decíduos e 23,7% permanentes. Nos dentes decíduos, a prevalência de hipomineralização demarcada foi de 6,6%, sendo que para os outros tipos de DDE, opacidades difusas, hipoplasias e de outras hipomineralizações não-HMI, foi inferior a 1% cada. Dos dentes permanentes avaliados, 8,1% estavam afetados pela hipomineralização demarcada. Para os outros tipos de DDE, 13,5% dos dentes apresentavam opacidades difusas, 2,3% hipoplasias e 1,9% outras hipomineralizações. Aproximadamente 1,2% dos dentes avaliados estavam presentes, mas não puderam ser classificados quanto aos DDE por apresentarem extensa destruição coronária, impossibilitando desta forma o diagnóstico. A maioria estavam concentrados no arco superior, nos fenótipos de FLP e FLA e no lado esquerdo ou bilateral.

A tabela 1 mostra prevalência de DDE por tipo de dente e dentição. O segundo molar decíduo e primeiro molar permanente foram os dentes mais afetados pela hipomineralização demarcada, enquanto os incisivos centrais, laterais e caninos foram os mais afetados pelas hipoplasias e outras hipomineralizações não-HMI em ambas as dentições. Por outro lado, o primeiro pré-molar também foi o mais afetado pelas hipomineralizações demarcadas e outras hipomineralizações não-HMI. Os segundos molares permanentes, primeiro e segundo pré-molares foram os mais suscetíveis às opacidades difusas. Em ambas as dentições, o arco superior foi mais afetado que o inferior independente do tipo de DDE. A distribuição espacial dos DDE tanto na dentição decídua como na permanente pode ser observada nas figuras 1-4 do material suplementar.

A tabela 2 mostra a prevalência da hipomineralização demarcada em segundos molares decíduos e primeiros molares permanentes por quadrante. O dente mais afetado por este DDE foi o segundo molar decíduo superior esquerdo (26,2%) e apresentou uma probabilidade de 2,6 mais chances de estar afetado nesta população. Na dentição permanente, o primeiro molar

permanente superior direito foi o mais afetado por esse DDE (24,6%) e apresentou uma probabilidade aumentada de 1,8 vezes de também estar afetado nesses pacientes. Dos dentes afetados pela hipomineralização demarcada, 70,3% eram casos leves e 29,7% severos. Com relação à extensão, 44,4% apresentavam menos de 1/3 da superfície afetada por esse defeito, 30,3% afetavam mais de 2/3 e 25,3% tinham mais de 1/3 e menos de 2/3 das superfícies afetadas. Na tabela 3 é possível observar a prevalência e extensão das hipomineralizações demarcadas segundo o tipo de dentição. A distribuição entre casos leves e severos foi semelhante nas dentições, assim como a extensão do defeito nas superfícies avaliadas. As superfícies mais afetadas foram a vestibular, seguida da oclusal e palatina/lingual tanto nos dentes decíduos como nos permanentes. A distribuição espacial considerando a prevalência por superfície e severidade desse DDE pode ser observada nas figuras 5 e 6 do material suplementar.

A tabela 4 mostra o perfil da hipomineralização demarcada segundo o fenótipo e lateralidade da fissura orofacial. Os dados de proporção mostraram que os dentes 65 e 55 foram os mais afetados quando o fenótipo era FLP e FP e que pacientes com este diagnóstico apresentaram aproximadamente 7 vezes mais chances de apresentar esse DDE. Por outro lado, os demais fenótipos, FL e FLA, apresentaram probabilidades semelhantes entre os quatro segundos molares decíduos. Os fenótipos de FP e FLP apresentaram altas prevalências de hipomineralização demarcada entre os quatro primeiros molares permanentes, sendo os dentes 26 e 16 os mais afetados nesses casos. Ao considerar a lateralidade das fissuras, independente se era esquerda, direita, bilateral ou central, os dentes 55 e 65 e 16 e 26 apresentaram maiores chances de estarem afetados quando comparados com os seus antagonistas no arco inferior.

Discussão

Este estudo caracterizou a hipomineralização demarcada em pacientes com diferentes fenótipos de fissura orofacial isolada, bem como o seu comportamento considerando o tipo de dente e dentição, diagnóstico e lateralidade das fissuras. O comportamento dos outros DDE que são diagnóstico diferencial da hipomineralização demarcada também foi avaliado considerando o tipo de dente e dentição decídua e permanente.

Os resultados mostraram que, em pacientes fissurados, a dentição permanente é mais suscetível aos DDE que a decídua, quase 2,7 vezes mais. As prevalências de hipomineralização demarcada foram semelhantes em ambas as dentições, sendo os casos leves mais frequentes que os severos e lesões afetando menos de 1/3 da superfície. Outros DDE se manifestaram com menor frequência, especialmente na dentição decídua, mas por outro lado as opacidades difusas

foram mais frequentes nos dentes permanentes. As FP e FLP foram os fenótipos de fissuras que apresentaram maior probabilidade de manifestar a HMD ou HMI e no arco superior, independente da lateralidade.

Pacientes fissurados são mais suscetíveis aos DDE^{6,7,19} (Marzouk et al., 2021; Fonseca-Souza et al., 2022; Farias et al., 2023 (em preparação). Além da conscientização sobre esta suscetibilidade, é necessário compreender como esses defeitos podem se manifestar considerando o tipo de dente e dentição. Assim, saber quais dentes são mais suscetíveis a cada tipo de DDE permite que os Odontopediatras possam implementar medidas preventivas e de tratamento minimamente invasivos, bem como tratamentos menos onerosos, além de impacto positivo na qualidade de vida dos pacientes. A maior suscetibilidade da dentição permanente aos DDE em relação à decídua corrobora os resultados reportado em outro estudo⁹, embora os dados sobre a dentição decídua sejam escassos devido ao foco da maioria dos estudos com estes pacientes ser sobre dentes permanentes^{2,8,20,21}. Possivelmente, estes achados poderiam ser explicados por uma maior exposição aos fatores de risco peri e pós-natais, o que justificaria o fato de a dentição permanente ser a mais afetada^{22,23}. Aqui poderiam ser considerados os fatores de risco sistêmicos, ambientais, genético e locais para os DDE já reportados em outros estudos^{22,24} mas também é necessário enfatizar que esses pacientes estão expostos a fatores locais constantemente durante toda a formação e mineralização dos dentes devido às cirurgias reparativas às quais são submetidos ao longo da vida, a partir dos primeiros meses de vida. Os procedimentos cirúrgicos aos quais os pacientes são submetidos associado a fatores decorrentes das intervenções também podem contribuir para a manifestação dos DDE¹⁹.

Com relação ao tipo de DDE mais frequente, existe uma certa variabilidade na literatura. Embora alguns estudos demonstrem que as hipoplasias são mais frequentes que as hipomineralizações demarcadas, o contrário também é observado^{9,19}. Neste estudo, foi encontrado que as hipomineralizações demarcadas são mais frequentes na dentição decídua que os outros DDE, enquanto na permanente foi o segundo DDE mais frequente. Essas diferenças com relação aos outros estudos disponíveis podem estar relacionadas ao fato de a grande maioria dos estudos se concentraram em buscar alterações dentárias somente na região anterior, região da fissura e, portanto, da maxila, desconsiderando o arco inferior e dentes posteriores. A inclusão de todos os dentes presentes permitiu compreender exatamente onde os diferentes tipos de DDE podem se manifestar, evitando assim o subdiagnóstico pela presença dos defeitos em regiões diferentes da anterior. Estas foram as razões que justificam a importância em se considerar todos os dentes presentes e este pode ser considerado um dos pontos fortes deste estudo.

Avaliando os resultados relacionados aos dentes permanentes, as opacidades difusas foram mais frequentes que as hipomineralizações demarcadas e isso poderia ser explicado pelo fato que esta prevalência foi reportada a nível de dente. Sabendo que este é um tipo de DDE que frequentemente afeta toda a dentição ou grupos dentários que compartilham o mesmo período de mineralização, era de se esperar que a prevalência fosse maior pelo número de dentes afetados. Porém, em estudos que avaliaram as prevalências a nível de paciente, a hipomineralização demarcada e a hipoplasia são os tipos DDE mais comuns nesses pacientes^{6,19,20}.

A relação entre tipo de dente e DDE mostrou que dentes posteriores foram mais suscetíveis às hipomineralizações demarcadas. As hipomineralizações demarcadas afetaram mais os dentes índices para o diagnóstico de HMD e HMI, sendo o arco superior o mais afetado em ambas as dentições, o que coincide com a presença das fissuras. Com relação à HMD em pacientes não fissurados, os estudos mostram que ambos os arcos são afetados de maneira semelhante²³, mas quando se considera o dente, o segundo molar decíduo superior direito é mais afetado¹³. Neste estudo, foi observado que o segundo molar decíduo superior esquerdo foi o mais afetado e poderia se pensar que este achado se deve ao fato que a população estudada apresenta maior frequência de fissuras neste lado do arco, porém os resultados mostraram não haver influência da lateralidade na manifestação desse DDE. Considerando a HMI, os estudos mostram que o arco superior é frequentemente mais afetado quando comparado com o inferior, assim como o dente mais frequentemente afetado é o primeiro molar superior direito¹⁵, o que também foi observado no presente estudo. Assim, outra possível explicação poderia ser que a HMD e HMI estiveram mais associadas aos fenótipos de FLP e FP, o que demonstra que quanto maior a severidade da fissura, maior a probabilidade de manifestarem este tipo de DDE, o que complementa os achados reportados anteriormente por Farias et al.¹⁹. Além disso, também demonstra que os dentes posteriores foram mais suscetíveis a este DDE, o que também corrobora com o fato de a localização central, devido as fissuras acometendo palato, ter sido a única variável da lateralidade que apresentou diferença estatística. Essa tendência já havia sido observada em estudo anterior¹⁹ e foi confirmada no presente estudo com os resultados sobre o tipo de dente mais afetado. O fato de os pré-molares também serem os dentes mais afetados pela hipomineralização demarcada sugere que esta hipótese de localização espacial da fissura e presença do DDE na mesma região. Poucos estudos avaliaram as prevalências dos DDE em pacientes fissurados a nível de dente, o que limita a discussão dos nossos achados com o disponível na literatura. Embora Shen et al.⁹ tenha avaliado a presença de DDE segundo os dentes, os autores encontraram que a hipomineralização demarcada foi mais frequente em

incisivos centrais, caninos e primeiros pré-molares, o que difere com os achados do presente estudo. Isso pode ser devido ao índice utilizado para o registro dos DDE, uma vez que no índice DDE modificado não permite o diagnóstico diferencial entre opacidade demarcada pela HMD/HMI e por trauma/infecção, que neste caso os molares índices não estão afetados, o que pode resultar em sobreposição dos diagnósticos sobre os dentes reportados. Por outro lado, a maior frequência de molares afetados pela HMI que incisivos foi reportada por Allam et al.²⁵, o que se assemelha ao encontro neste estudo, porém sem a possibilidade de comparar a prevalência a nível de dente.

Com relação aos outros DDE avaliados neste estudo, também é possível observar o mesmo padrão sugerido para a HMD e HMI. Os dentes anteriores foram mais afetados pelas hipoplasias e outras hipomineralizações não-HMI. Ao comparar estes resultados com o reportado anteriormente por Farias et al.¹⁹, o fato de as hipoplasias estarem associadas à FLA, os resultados deste estudo demonstram que os incisivos centrais tem maior chance de estarem afetados devido a presença desse fenótipo de fissuras, assim como os superiores também são os mais afetados. Este é um tipo de DDE frequentemente reportado em estudos de alterações dentárias em pacientes fissurados. Estudos demonstraram que o incisivo central é tipo de dente mais afetado pelas hipoplasias^{9,20}. Neste caso entende-se que a menor severidade das fissuras pode estar relacionada a este tipo de DDE. Embora os achados do presente estudo demonstrem que os incisivos centrais e laterais também foram mais suscetíveis às outras hipomineralizações não-HMI, devido a escassez de dados sobre esse diagnóstico diferencial, não é possível realizar uma comparação com outros estudos. Porém, conhecendo a etiologia deste tipo de DDE, possivelmente os traumas na região anterior superior durante as cirurgias nesses pacientes podem explicar a sua presença¹⁹. Considerando a suscetibilidade dos pré-molares tanto às hipomineralizações demarcadas, como às outras hipomineralizações não-HMI e opacidades difusas, é preciso considerar que como estes dentes tem a sua mineralização mais tardia, assim como os segundos molares permanentes, o que amplia a janela de exposição aos fatores de risco aos DDE, resultando em tipos diferentes de defeitos. Isso justifica exatamente o fato dos pré-molares e segundos molares permanentes terem apresentado maiores prevalências de opacidade difusas. É um grupo dentário que compartilha o período de mineralização e, portanto, taxas semelhantes sobre esse DDE. Aqui destaca-se a importância de se utilizar um índice que permita o registro de DDE que são diagnósticos diferenciais entre si. As hipomineralizações demarcadas podem se manifestar como HMI na dentição permanente, mas também como HOPT (hipomineralização em outros dentes permanentes), as quais apresentam características semelhantes à HMI, porém afetam outros dentes permanentes sem o primeiro molar estar

afetado concomitantemente. Assim, esta alta prevalência de pré-molares afetados pela hipomineralização demarcada representa a prevalência de HOPT nesse tipo de dente. Por outro lado, se era observada uma opacidade demarcada de maneira isolada em algum pré-molar, de acordo com o índice utilizado, esta condição recebia o diagnóstico de outras hipomineralizações não-HMI, visto que esses dentes frequentemente são associados a infecções na dentição decídua ou neste caso dos fissurados, poderia ser atribuído o trauma local pelas cirurgias próximas à região. Embora o índice tenha sido preconizado inicialmente para diagnóstico de HMD e HMI, também é reproduzível para o registro de HOPT e tem sido utilizado para o seu registro^{14,15}. Possivelmente ainda não foi preconizado pelo fato que a validação desse índice ocorreu em 2019, antes da definição do termo HOPT que ocorreu em 2020.

Vale destacar que muitos dentes avaliados não puderam ser classificados quanto aos DDE pela extensa destruição coronária, sendo a maioria os incisivos laterais, decíduos e permanentes. Este é o local onde as FLP e FLA se manifestam frequentemente, na região entre incisivo central e canino. Por este motivo, 1,2% dos incisivos laterais presentes não foram classificados com relação aos DDE, mas isso poderia ter um impacto sobre as prevalências, as quais poderiam ser maiores que as reportadas.

Sobre a severidade das hipomineralizações demarcadas, os casos leves também foram mais frequentes que os severos, conforme reportado por outros estudos com pacientes não fissurados^{26,27}. A maioria afetava menos de 1/3 da superfície, o que se assemelha ao reportado por Hanan et al.²⁸ também em pacientes não fissurados. Ainda não estão disponíveis na literatura dados sobre a severidade da HMD/HMI assim como a extensão em pacientes fissurados, possivelmente pelos critérios de diagnóstico utilizados.

Entre os pontos fortes deste estudo destacamos a utilização do índice HMI^{16,17}, o qual permitiu o diagnóstico diferencial dos diferentes tipos de DDE nestes pacientes e assim uma melhor compreensão do perfil destes DDE. Muitos pacientes apresentaram a combinação de mais de um defeito por dente, o que demonstra a importância de um correto diagnóstico diferencial entre os tipos de DDE. Uma das vantagens em se utilizar o índice de Ghanim et al.¹⁶ é a possibilidade de registrar os defeitos que são diagnósticos diferenciais da HMD e HMI. Isso permitiu demonstrar que pacientes fissurados foram tão suscetíveis à HMD e HMI como para as hipoplasias e hipomineralizações não-HMI, além das opacidades difusas. Este achado poderia não ter sido observado se tivesse sido utilizado outro índice para o registro. A importância do diagnóstico diferencial é principalmente quando se considera a diferença na complexidade de tratamento entre eles, pois as necessidades de tratamento para hipoplasias são menos complexas quando comparada com as hipomineralizações, embora ambas os defeitos

estejam associados a um maior risco de desenvolvimento de cárie dentária. Além disso, a inclusão de todos os dentes presentes no momento da avaliação também foi importante para evitar subdiagnósticos e até mesmo possibilitar o diagnóstico diferencial, visto que muitos estudos se concentram na região anterior somente, sem considerar os dentes posteriores que são imprescindíveis para o diagnóstico da HMD e da HMI. O fato de os pacientes avaliados também fazerem parte de um programa contínuo de prevenção em saúde bucal, permitiu que casos leves de HMD/HMI e com menos de 1/3 fossem detectados, o que poderia passar despercebido se esses pacientes não estivessem sob controle da cárie dentária e os defeitos poderiam ser mascarados por esta doença. Outro ponto a se destacar foi a inclusão de pacientes fissurados com diagnósticos além da FLP, permitindo que outros fenótipos fossem considerados, o que permite uma melhor compreensão sobre a localização e possíveis etiologias dos DDE.

Este estudo permitiu traçar o perfil de DDE, principalmente da HMD e HMI em pacientes fissurados, considerando o tipo de dente, dentição, fenótipo e lateralidade da fissura. Estes achados mostram em quais dentes e regiões são esperados determinados tipos de DDE. Aqui, ressalta-se a importância do treinamento para o diagnóstico diferencial dos DDE por parte do Cirurgião-Dentista e de se ter um Odontopediatra como membro da equipe multidisciplinar. A ortodontia tem grande visibilidade no tratamento desses pacientes, mas a odontopediatria nem tanto, pois não são todos os centros de tratamento que possui esta especialidade em suas equipes, o que poderia comprometer essa necessidade do diagnóstico precoce e implementação de medidas para o controle. Além disso, o alerta e envolvimento sobre DDE deveria se estender às outras especialidades envolvidas no cuidado do paciente fissurado, visto que muitos ortodontistas não estão muito familiarizados com os DDE para realização tanto do diagnóstico como do tratamento²⁹. É comum pessoas que não receberam treinamento para o diagnóstico tenderem a classificar todo DDE como hipoplasia³⁰, o que poderia resultar em diagnóstico incorreto e consequências para o paciente ao longo do tempo. Conhecendo esta suscetibilidade dos pacientes fissurados, é essencial ter conhecimento suficiente pois o tratamento se inicia com um correto diagnóstico, principalmente porque existem defeitos que vão apresentar maiores necessidades de tratamento. Além disso, sabendo quais dentes são mais suscetíveis dependendo do tipo de DDE, o Odontopediatra pode planejar o acompanhamento periódico do desenvolvimento dentário considerando a cronologia de erupção com o objetivo de diagnosticar precocemente os defeitos. Permite também que este profissional explique aos responsáveis pelos pacientes quais alterações dentárias podem se manifestar e quais as implicações disso. Considerando que a HMD/HMI é um problema clínico que é desafiador desde o momento do diagnóstico até a implementação das opções de tratamento, o qual busca devolver qualidade de

vida para os pacientes afetados, além de estratégias para evitar os piores desfechos possíveis desse DDE, que resultaria na perda precoce de segundos molares decíduos e primeiros molares permanentes, bem como todas as consequências desta perda.

Recomenda-se que estudos futuros sejam realizados a fim de compreender se a presença da HMD pode estar associada à HMI, e a se severidade de uma varia em função da outra. Dado que pacientes fissurados são suscetíveis às duas condições, saber se a HMD prediz à HMI também tem impacto no diagnóstico precoce e na compreensão da sua etiologia. Além disso, conhecer a suscetibilidade baseado na severidade dos casos, também antecipa a implementação de medidas de controle.

Por que este artigo é importante para Odontopediatras?

- Odontopediatras membros das equipes multidisciplinares responsáveis pelo atendimento de pacientes fissurados necessitam ter um olhar clínico mais criterioso para o diagnóstico de DDE em pacientes fissurados.
- Este estudo demonstrou que dentes posteriores são mais suscetíveis à hipomineralização demarcada em pacientes fissurados, enquanto os dentes anteriores são mais suscetíveis às hipoplasias.
- A HMD e HMI estiveram mais associadas aos fenótipos mais severos das fissuras, como a FLP e FP.

Declaração de financiamento

Este estudo foi apoiado pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de financiamento 001.

Declaração de conflito de interesse

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesse.

Declaração de aprovação ética

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Faculdade de Odontologia de Araraquara (CAAE: 21486719.5.0000.5416) da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP).

Agradecimentos

Os autores agradecem à presidente Dra Vera Lucia A. Raposo do Amaral e ao Dr. Cesar Augusto Raposo do Amaral do Hospital Sobrapar Crânio e Face pela autorização de acesso aos prontuários médicos e odontológicos dos pacientes. Os autores também são gratos pela disponibilidade da funcionária do hospital Simeia Pereira, quem foi essencial para a logística deste trabalho.

Contribuição dos autores

ALF concebeu a ideia, desenhou o projeto, coletou os dados, realizou a análise estatística e escreveu o manuscrito. DFRG esteve envolvido no projeto, realizou as análises estatísticas e escreveu o manuscrito. MR esteve envolvido no preparo de figuras e escreveu o manuscrito. KZ, DB, KY, CRA estiveram envolvidos no projeto e revisaram o manuscrito. LSP esteve envolvida no projeto desde a concepção e revisou o manuscrito.

Referências

1. Sawh-Martinez R, Steinbacher DM. Syndromic Craniosynostosis. Clin Plastic Surg. 2019; 46: 141–55.
2. Van Dyck J, Cadenas de Llano-Pérula M, Willems G, Verdonck A. Dental development in cleft lip and palate patients: A systematic review. Forensic Sci Int. 2019; 300: 63-74.
3. Allori AC, Mulliken JB, Meara JG, Shusterman S, Marcus JR. Classification of Cleft Lip/Palate: Then and Now. Cleft Palate Craniofac J. 2017; 54(2): 175-88. doi: 10.1597/14-080.
4. Germec Cakan D, Nur Yilmaz RB, Bulut FN, Aksoy A. Dental Anomalies in Different Types of Cleft Lip and Palate: Is There Any Relation? J Craniofac Surg. 2018; 29(5):1316-1321. doi: 10.1097/SCS.0000000000004359.
5. Mangione F, Nguyen L, Fomou N, Bocquet E, Dursun E. Cleft palate with/without cleft lip in French children: radiographic evaluation of prevalence, location and coexistence of dental anomalies inside and outside cleft region. Clin Oral Investig. 2018; 22(2): 689-695. doi: 10.1007/s00784-017-2141-z.
6. Marzouk T, Alves IL, Wong CL, DeLucia L, McKinney CM, Pendleton C, Howe BJ, Marazita ML, Peter TK, Kopycka-Kedzierawski DT, Morrison CS, Malmstrom H, Wang H, Shope ET. Association between Dental Anomalies and Orofacial Clefts: A

- Meta-analysis. *JDR Clin Trans Res.* 2021; 6(4): 368-81. doi: 10.1177/2380084420964795.
7. Fonseca-Souza G, de Oliveira LB, Wambier LM, Scariot R, Feltrin-Souza J. Tooth abnormalities associated with non-syndromic cleft lip and palate: systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig.* 2022; 26(8): 5089-103. doi: 10.1007/s00784-022-04540-8.
 8. Lavôr JR, Lacerda RHW, Modesto A, Vieira AR. Maxillary incisor enamel defects in individuals born with cleft lip/palate. *PLoS One.* 2020; 15(12): e0244506. doi: 10.1371/journal.pone.0244506.
 9. Shen CA, Guo R, Li W. Enamel defects in permanent teeth of patients with cleft lip and palate: a cross-sectional study. *J Int Med Res.* 2019; 47(5): 2084-96. doi: 10.1177/0300060519832165.
 10. Dias FMCS, Gradella CMF, Ferreira MC, Oliveira LB. Molar-incisor hypomineralization: parent's and children's impact perceptions on the oral health-related quality of life. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2021; 22(2): 273-282. doi: 10.1007/s40368-020-00556-4.
 11. Americano GC, Jacobsen PE, Soviero VM, Haubek D. A systematic review on the association between molar incisor hypomineralization and dental caries. *Int J Paediatr Dent.* 2017; 27(1): 11-21.
 12. Weerheijm KL, Jalevik B, Alaluusua S. Molar-incisor hypomineralisation. *Caries Res.* 2001; 35: 390-1.
 13. Elfrink ME, Schuller AA, Weerheijm KL, Veerkamp JS. Hypomineralized second primary molars: prevalence data in Dutch 5-year-olds. *Caries Res.* 2008; 42(4): 282-5.
 14. Kevrekidou A, Kosma I, Kotsanos I, Arapostathis KN, Kotsanos N. Enamel opacities in all other than Molar Incisor Hypomineralisation index teeth of adolescents. *Int J Paediatr Dent.* 2021; 31(2): 270-77.
 15. Farias AL, Rojas-Gualdrón DF, Girotto Bussanelli D, Santos-Pinto L, Mejía JD, Restrepo M. Does molar-incisor hypomineralization (MIH) affect only permanent first molars and incisors? New observations on permanent second molars. *Int J Paediatr Dent.* 2021; 32(1): 1-10.

16. Ghanim A, Elfrink M, Weerheijm K, Mariño R, Manton D. A practical method for use in epidemiological studies on enamel hypomineralisation. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2015; 16(3): 235-46.
17. Ghanim A, Mariño R, Manton DJ. Validity and reproducibility testing of the Molar Incisor Hypomineralisation (MIH) Index. *Int J Paediatr Dent*. 2019; 29(1): 6-13. doi: 10.1111/ipd.12433.
18. Ghanim A, Silva MJ, Elfrink MEC, Lygidakis NA, Mariño RJ, Weerheijm KL, Manton DJ. Molar incisor hypomineralisation (MIH) training manual for clinical field surveys and practice. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2017; 18(4):225-242.
19. Farias AL. Caracterização de defeitos de desenvolvimento do esmalte em pacientes com fissuras orofaciais e a sua relação com os procedimentos cirúrgicos (em preparação). *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*.
20. Ruiz LA, Maya RR, D'Alpino PH, Atta MT, da Rocha Svizero N. Prevalence of enamel defects in permanent teeth of patients with complete cleft lip and palate. *Cleft Palate Craniofac J*. 2013; 50(4): 394-9. doi: 10.1597/11-200.
21. Kobayashi TY, Vitor LLR, Carrara CFC, Silva TC, Rios D, Machado MAAM, Oliveira TM. Dental enamel defect diagnosis through different technology-based devices. *Int Dent J*. 2018; 68(3): 138-143. doi: 10.1111/idj.12350.
22. Garot E, Rouas P, Somani C, Taylor GD, Wong F, Lygidakis NA. An update of the aetiological factors involved in molar incisor hypomineralisation (MIH): a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2022; 23(1): 23-38. doi: 10.1007/s40368-021-00646-x.
23. Elfrink ME, ten Cate JM, Jaddoe VW, Hofman A, Moll HA, Veerkamp JS. Deciduous molar hypomineralization and molar incisor hypomineralization. *J Dent Res*. 2012;91(6):551-5.
24. Bussaneli DG, Vieira AR, Santos-Pinto L, Restrepo M. Molar-incisor hypomineralisation: an updated view for aetiology 20 years later. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2022; 23(1): 193-98.
25. Allam E, Ghoneima A, Tholpady SS, Kula K. Enamel hypomineralization in children with clefts and the relationship to treatment. *Ann Plast Surg*. 2018; 81(5): 544-47.

26. Garot E, Denis A, Delbos Y, Manton D, Silva M, Rouas P. Are hypomineralised lesions on second primary molars (HSPM) a predictive sign of molar incisor hypomineralisation (MIH)? A systematic review and a meta-analysis. *J Dent*. 2018; 72: 8-13. doi: 10.1016/j.jdent.2018.03.005.
27. Mejía JD, Restrepo M, Gonzalez S, Alvarez LG, Santos-Pinto L, Escobar A. Molar incisor hypomineralization in Colombia: prevalence, severity and associated risk factors. *J Clin Pediatr Dent*. 2019; 43:185-189.
28. Hanan SA, de Farias AL, Santos-Pinto L. Molar Incisor Hypomineralization in adolescents and adults and its association with facial profile and occlusion. *Clin Oral Investig*. 2022. doi: 10.1007/s00784-022-04756-8.
29. Craveia J, Rouas P, Carat T, Manton DJ, Boileau MJ, Garot E. Knowledge and Management of First Permanent Molars with Enamel Hypomineralization among Dentists and Orthodontists. *J Clin Pediatr Dent*. 2020; 44(1): 20-27. doi: 10.17796/1053-4625-44.1.4.
30. Jälevik B, Szigyarto-Matei A, Robertson A. Difficulties in identifying developmental defects of the enamel: a BITA study. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2019; 20(5): 481-488. doi: 10.1007/s40368-019-00431-x.

Tabelas

Tabela1: Prevalência de DDEs por tipo de dente e dentição.

		Hipomineralização demarcada		Hipoplasias		Hipomineralização não-HMI		Fluorose dentária	
Tipo de diente	n	Casos	Prevalencia (%)	Casos	Prevalencia (%)	Casos	Prevalencia (%)	Casos	Prevalencia (%)
Decíduos									
Segundo molar	920	160	<u>17.4</u>	0	0.0	0	0.0	8	0.9
Primero molar	854	21	2.5	1	0.1	3	0.4	4	0.5
Canino	867	28	3.2	13	<u>1.5</u>	7	0.8	4	0.5
Incisivo lateral	390	2	0.5	5	<u>1.3</u>	5	<u>1.3</u>	3	0.8
Incisivo central	214	3	1.4	8	<u>3.7</u>	4	<u>1.9</u>	4	1.9
Permanentes									
Primero molar	940	176	<u>18.7</u>	0	0.0	0	0.0	131	13.9
Segundo molar	107	4	3.7	0	0.0	0	0.0	20	<u>18.7</u>
Incisivo central	902	40	4.4	58	<u>6.4</u>	49	<u>5.4</u>	120	13.3
Incisivo lateral	573	13	2.3	13	<u>2.3</u>	7	<u>1.2</u>	78	13.6
Canino	232	1	0.4	1	0.4	0	0.0	19	8.2
Primero pré-molar	253	16	6.3	0	0.0	3	<u>1.2</u>	36	<u>14.2</u>
Segundo pré-molar	180	8	4.4	0	0.0	1	0.6	27	<u>15.0</u>

Tabela 2: Prevalência de hipomineralização demarcada em segundos molares decíduos e primeiros molares permanentes por quadrante.

Quadrante e dente	n	Casos	Prevalência	RP	Valor p	IC 95%	
55	229	51	22,3	2,2	<u>0,001</u>	1,4	3,5
65	233	61	26,2	2,6	<u>0,000</u>	1,7	4,0
75	227	23	10,1	1,0			
85	231	25	10,8	1,1	0,809	0,6	1,8
16	224	55	24,6	1,8	<u>0,003</u>	1,2	1,2
26	221	46	20,8	1,5	0,045	1,0	1,0
36	248	41	16,5	1,2	0,392	0,8	0,8
46	247	34	13,8	1,0			

Tabela 3: Severidade e extensão das hipomineralizações demarcadas segundo o tipo de dentição.

Dentição	Severidade				Extensão			Valor de p
	Hígido	Leve	Severa	Valor de p	<1/3 da superfície	>1/3 e <2/3 da superfície	>2/3 da superfície	
Decídua	94,0	4,0	1,9	0,321	2,9	1,2	1,7	0,480
Mista	92,3	5,4	2,3		3,3	2,0	2,4	
Permanente	93,9	4,3	1,8		3,1	1,3	1,6	

Nota: Valores representados em porcentagens.

Tabela 4: Caracterização da hipomineralização demarcada segundo o fenótipo e lateralidade da fissura orofacial.

Dente e quadrante	Fenótipo da fissura	Proporção (%)	OR	valor de p	IC 95%	Lateralidade da fissura	Proporção (%)	OR	valor de p	IC 95%		
Decíduos												
55	FLP	26,1	6,0	0,087	0,8	Esquerda	18,4	3,8	0,204	0,5	30,6	
65		31,0	7,6	0,052	1,0		23,1	5,1	0,122	0,6	40,3	
75		10,9	2,1	0,491	0,3		8,6	1,6	0,663	0,2	13,4	
85		10,1	1,9	0,541	0,2		10,2	1,9	0,543	0,2	15,8	
55	FL	7,1	1,3	0,855	0,1	Direita	30,2	7,3	0,062	0,9	59,4	
65		7,1	1,3	0,855	0,1		29,7	7,2	0,065	0,9	58,1	
75		7,7	1,4	0,812	0,1		15,3	3,1	0,306	0,4	26,1	
85		7,7	1,4	0,812	0,1		11,3	2,2	0,486	0,2	18,9	
55	FLa	11,6	2,2	0,478	0,2	Bilateral	18,2	3,8	0,238	0,4	34,3	
65		13,6	2,7	0,378	0,3		28,6	6,8	0,081	0,8	58,4	
75		10,0	1,9	0,583	0,2		8,8	1,6	0,677	0,2	17,1	
85		11,9	2,3	0,464	0,2		9,1	1,7	0,657	0,2	17,7	
55	FP	26,3	6,1	0,137	0,6	Central	26,3	6,1	0,137	0,6	65,5	
65		29,4	7,1	0,043	1,1		29,4	7,1	0,043	1,1	47,0	
75		5,6	1,0				5,6	1,0				
85		16,7	3,4	0,328	0,3		16,7	3,4	0,328	0,3	39,5	

Permanentes

64												
16	FLP	26,4	4,3	0,169	0,54	34,25	Esquerda	23,3	2,3	0,055	0,98	5,44
26		22,3	3,4	0,244	0,43	27,58		17,0	1,6	0,328	0,64	3,79
36		18,5	2,7	0,347	0,34	21,76		16,9	1,6	0,323	0,65	3,73
46		16,8	2,4	0,407	0,30	19,43		16,8	1,5	0,334	0,64	3,69
16	FL	25,0	4,0	0,123	0,69	23,31	Direita	27,9	2,9	0,006	1,37	6,33
26		8,3	1,1	0,955	0,05	22,45		22,6	2,2	0,041	1,03	4,78
36		7,7	1,0					14,1	1,3	0,479	0,67	2,32
46		15,4	2,2	0,311	0,48	9,87		11,6	1,0			
16	FLa	15,9	2,3	0,465	0,25	20,46	Bilateral	18,5	1,7	0,378	0,51	5,88
26		9,8	1,3	0,824	0,13	12,82		18,5	1,7	0,378	0,51	5,88
36		10,6	1,4	0,756	0,15	13,49		18,2	1,7	0,37	0,53	5,37
46		8,3	1,1	0,941	0,11	10,74		14,7	1,3	0,656	0,39	4,38
16	FP	31,6	5,5	0,138	0,58	53,19	Central	31,6	3,5	0,043	1,04	11,90
26		42,1	8,7	0,058	0,93	81,85		42,1	5,5	0,004	1,71	17,94
36		21,1	3,2	0,327	0,31	32,68		21,1	2,0	0,295	0,54	7,68
46		Não estimável						Não estimável				

Material suplementar

Muitos pacientes apresentaram a combinação de diferentes defeitos em um mesmo dente, como pode ser observado na figura 1 e 2. É possível observar que na dentição decídua os molares são mais afetados pelas hipomineralizações demarcadas enquanto os incisivos são mais afetados por outros DDEs (Figura 1). Na dentição permanente é possível observar uma distribuição mais homogênea entre hipomineralizações e outros DDEs, pois a maioria dos dentes, posteriores e anteriores, apresentam a combinação de defeitos, porém a frequência destes outros DDEs é maior nesta dentição (Figura 2). Em ambas as dentições, o arco superior foi mais afetado que o inferior independente do tipo de defeito.

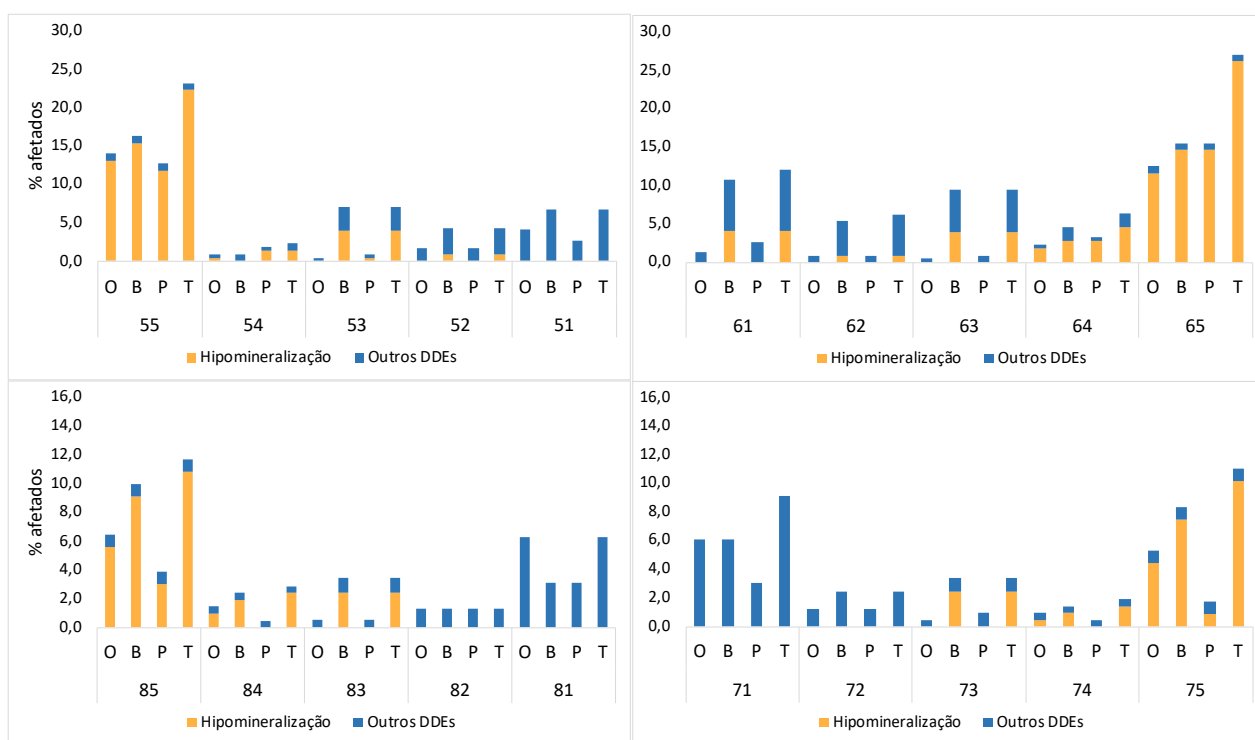


Figura 1. Prevalência de hipomineralização e outros DDEs por dente e superfície na dentição decídua.

O: oclusal; B: vestibular; P: palatina/lingual; T: dente.

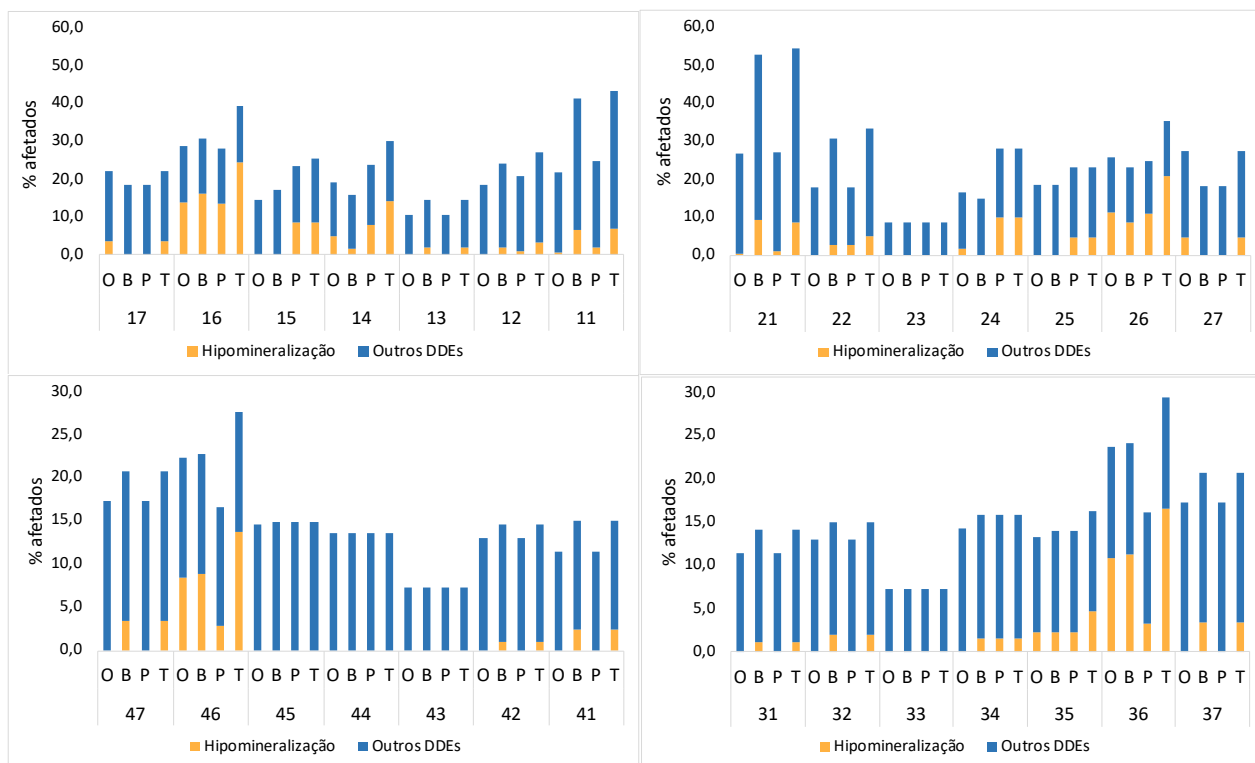


Figura 2. Prevalência de hipomineralização e outros DDEs por dente e superfície na dentição permanente.

O: oclusal; B: vestibular; P: palatina/lingual; T: dente.

Nas figuras 3 e 4 é possível observar a distribuição dos tipos de outros DDEs, opacidades difusas, hipoplasias e outras hipomineralizações não-HMI nas dentições decídua e permanente. Os dentes anteriores superiores (incisivos e caninos) decíduos foram mais suscetíveis a defeitos como hipoplasias e hipomineralização não-HMI quando comparado com os dentes posteriores, bem como o incisivo central inferior esquerdo o qual foi mais suscetível a hipoplasia (Figura 3). Na dentição permanente, os incisivos centrais e laterais superiores foram os mais suscetíveis a hipoplasias e hipomineralização não-HMI enquanto os demais dentes foram mais suscetíveis às opacidades difusas (Figura 4).

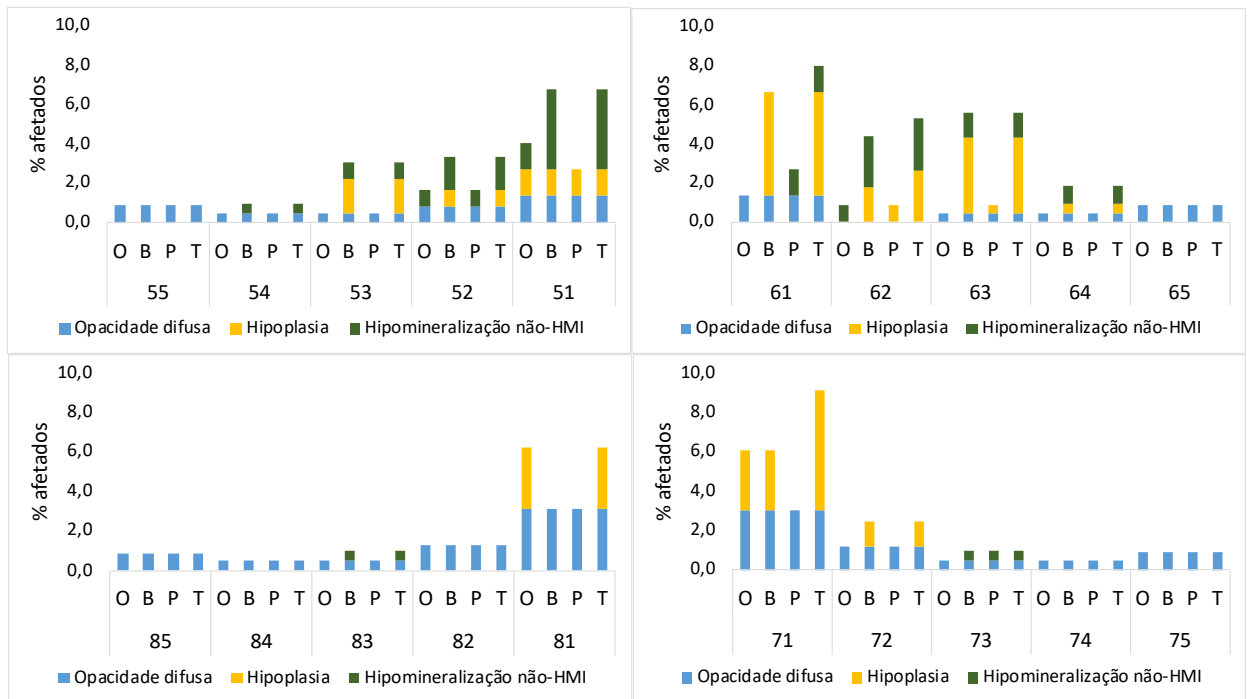


Figura 3: Distribuição de opacidades difusas, hipoplasias e hipomineralizações não-HMI por dente e superfície na dentição decídua.

O: oclusal; B: vestibular; P: palatina/lingual; T: dente.

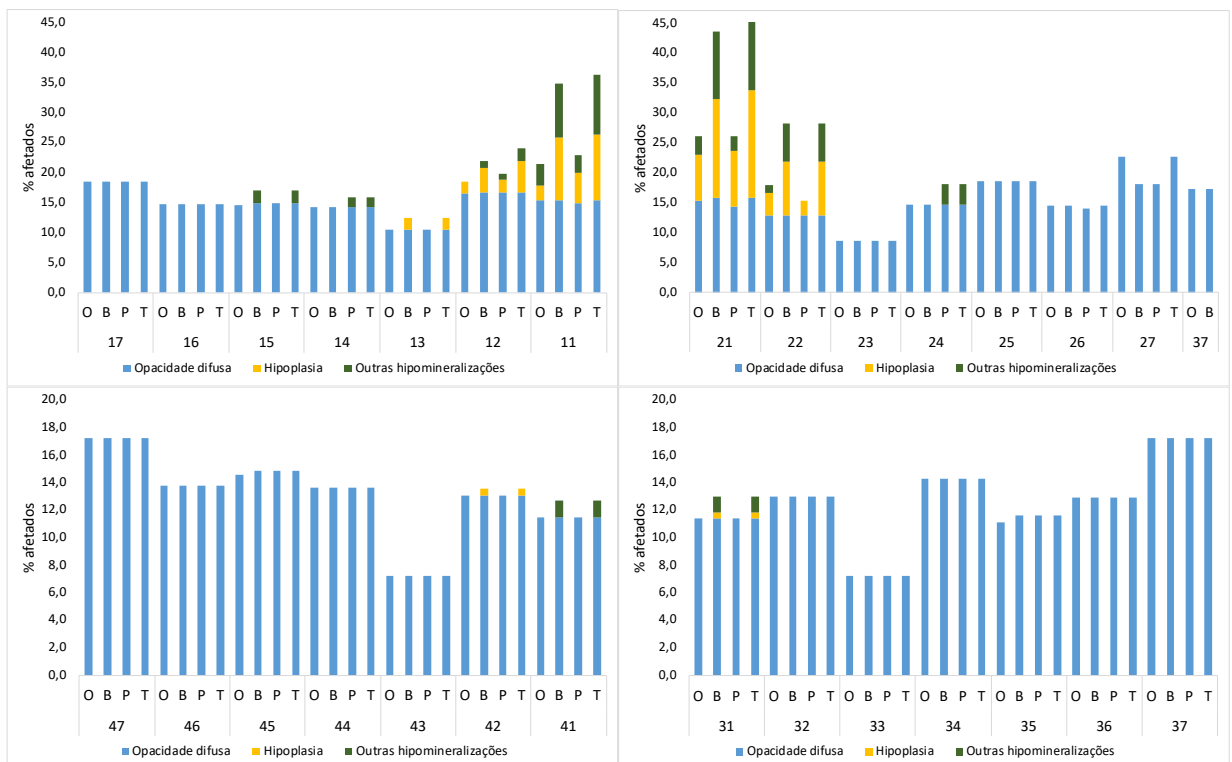


Figura 4: Distribuição de opacidades difusas, hipoplasias e hipomineralizações não-HMI por dente e superfície na dentição permanente.

O: oclusal; B: vestibular; P: palatina/lingual; T: dente.

As figuras 5 e 6 mostram a prevalência e severidade da HMD e da HMI por dente e superfície. O arco superior foi o mais afetado e o segundo molar decíduo superior esquerdo (26,2%) foi o dente mais afetado pela opacidade demarcada, sendo a superfície a vestibular a mais afetada e os casos leves foram os mais frequentes nesta dentição (Figura 5). Com relação a dentição permanente, o arco superior também foi o mais afetado pela opacidade demarcada, semelhante ao observado nos dentes decíduos. O primeiro molar permanente superior direito foi o dente mais afetado nesta dentição (24,6%), a superfície vestibular também foi a mais afetada, seguida da oclusal e palatina/lingual, e os casos leves também foram os mais frequentes.

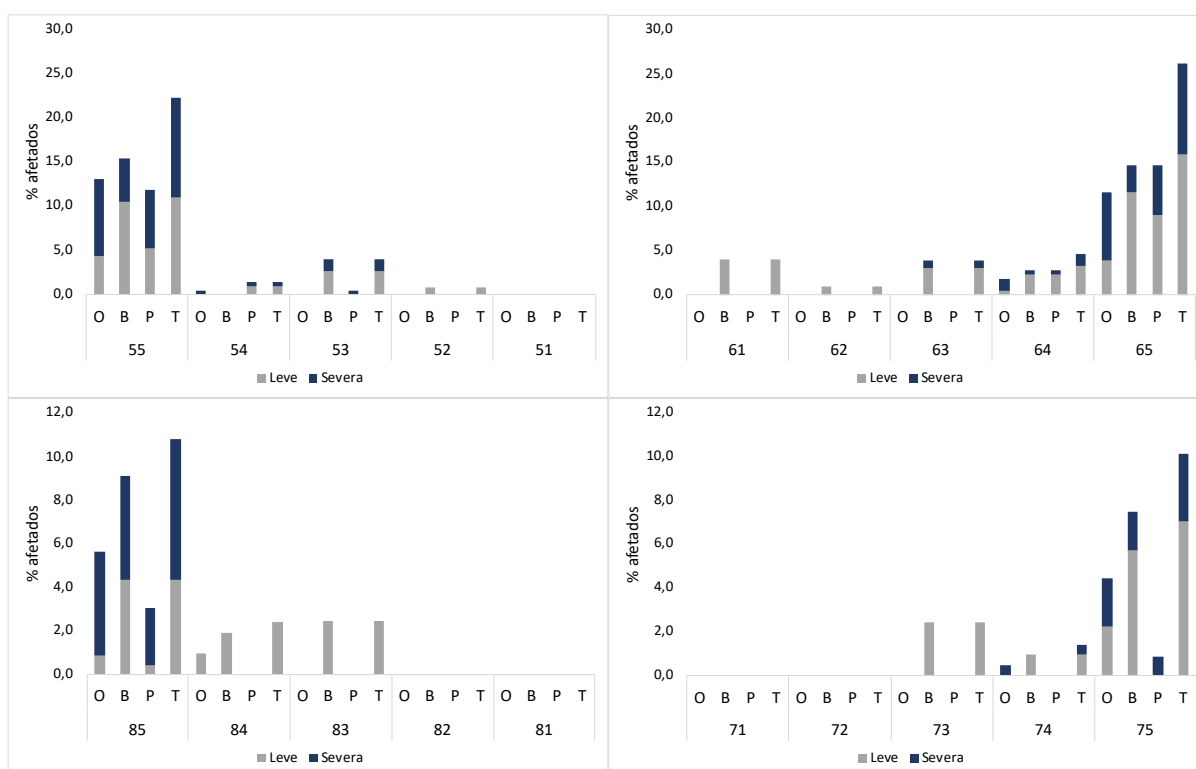


Figura 5: Prevalência de opacidades demarcadas e severidade por dente e superfície na dentição decídua.

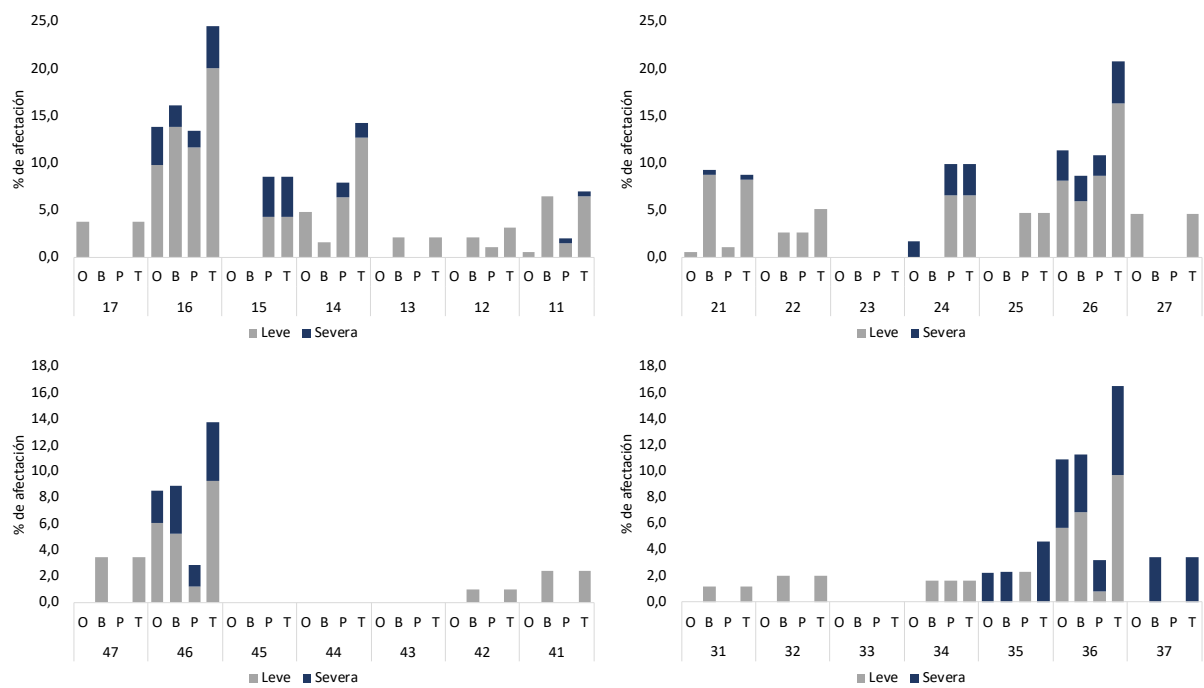


Figura 6. Prevalência de opacidades demarcadas e severidade por dente e superfície na dentição permanente.

3.3 Artigo 3*

Associação entre Hipomineralização de Molares Decíduos e de Molares e Incisivos em pacientes fissurados

Associação da HMD e HMI em pacientes fissurados

Resumo

Contexto: Pacientes fissurados são mais suscetíveis à hipomineralização de molares decíduos (HMD) e de molares e incisivos (HMI), porém não se conhece se existe associação entre HMD e HMI nesses pacientes, em termos de presença e severidade.

Objetivo: Avaliar a associação entre a presença e severidade da HMD e HMI de acordo com os pares dentários, quadrante e arco em pacientes fissurados.

Desenho: Este estudo transversal avaliou 227 pacientes fissurados em fase dentição mista e com idades entre 6 e 12 anos, por meio de conjunto de fotografias intraorais. A classificação da HMD e HMI foi realizada por um examinador calibrado previamente utilizando o índice HMI. Análises estatísticas foram realizadas usando regressão logística binária e ordinal.

Resultados: A prevalência da HMD foi de 34,8% e da HMI 36,6%, sendo que 19,4% apresentaram HMD e HMI. Foi observada uma associação positiva entre ambas as condições e o risco de apresentar HMI na presença de HMD foi de até 4,8 vezes (OR = 4,8; IC 95%: 2,0 – 11,6%). A maior força de associação foi entre casos severos, quanto maior a severidade da HMD, maior as chances da HMI apresentar-se severa também (OR = 10,9; IC 95%: 3,4 – 34,2).

Conclusão: Pacientes fissurados possuem associação positiva entre HMD e HMI, sendo o arco superior mais afetado por ambas as condições e casos severos de HMD aumentaram o risco para HMI severa.

Palavras-chave: Fissuras orofaciais isoladas; esmalte dentário; hipomineralização de molares decíduos; hipomineralização de molares e incisivos; dente decíduo; dente permanente.

Introdução

* Artigo formatado de acordo com as normas do periódico *International Journal of Paediatric Dentistry* para o qual será submetido.

A hipomineralização de molares decíduos (HMD) e hipomineralização de molares e incisivos (HMI) são definidas como um defeito qualitativo do esmalte, de origem multifatorial com componente genético associado¹⁻³. Clinicamente se manifestam como hipomineralizações demarcadas com coloração variada entre branco, creme, amarelo e marrom, e podem apresentar diferentes espectros de severidade ao longo do tempo. Enquanto na HMD o segundo molar decíduo é o dente mais afetado, a HMI afeta pelo menos um primeiro molar permanente podendo estar ou não associada aos incisivos^{1,2}.

Os dentes com HMD e HMI apresentam alterações na sua microestrutura, composição e propriedades físico-mecânicas diminuídas⁴. Essas alterações estão frequentemente associadas às manifestações clínicas como fraturas pós-irruptivas, desenvolvimento de cárie dentária, dor, hipersensibilidade, dificuldade para se obter analgesia, maior necessidade de tratamento, os quais afetam a qualidade de vida relacionada a saúde bucal do paciente^{6,7,8,9}. A severidade das hipomineralizações tem sido relacionada à coloração, extensão, desintegração do esmalte, presença de lesões de cárie até exodontias decorrentes da HMD ou HMI^{9,10}.

As hipomineralizações demarcadas podem afetar tanto a dentição decídua como a permanente. Estudos tem demonstrado que a HMD é preditora para a HMI e a sua presença aumenta em quase 5 vezes as chances de o paciente também manifestar a HMI em pacientes não fissurados^{11,12}. Com relação à severidade, também tem sido demonstrado que pacientes com dentes afetados pela HMD tem maiores chances da HMI também apresentar a mesma severidade¹². Entretanto, estas associações tem sido exploradas unicamente em populações sem fissura orofacial.

Estudos demonstraram a prevalência e associação da HMD e da HMI em pacientes fissurados, principalmente em portadores de fissura labiopalatina ou palatina, porém essas hipomineralizações foram avaliadas de maneira isolada¹³. Até o momento, não existem dados sobre a associação entre HMD e HMI nesses pacientes e se o risco é maior do que para pacientes não fissurados. Ser portador de fissura orofacial implica em ser submetido à diversos procedimentos cirúrgicos em busca de uma reabilitação integral. O fato é que as primeiras intervenções são realizadas justamente durante o primeiro ano de vida do paciente. Considerando que no primeiro ano de vida o período de mineralização é compartilhado entre os dentes decíduos e permanentes e que este coincide com o momento das primeiras intervenções cirúrgicas nos pacientes fissurados, este poderia ser considerado um fator de risco que poderia justificar a manifestação de HMD e HMI ao mesmo tempo. Assim, a hipótese deste estudo é que pacientes fissurados apresentam maior risco de manifestar HMI na presença da HMD. Portanto, o objetivo deste estudo foi avaliar a associação entre HMD e HMI, bem como

a severidade da HMI em função da severidade da HMD considerando pares dentários, quadrante e arco em pacientes fissurados.

Materiais e métodos

Este estudo foi reportado de acordo com o guideline STROBE statement (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology). A metodologia utilizada neste estudo é semelhante à utilizada e publicada por Farias et al.¹³.

Desenho de estudo

Este estudo transversal foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Faculdade de Odontologia de Araraquara (CAAE: 21486719.5.0000.5416) e seguiu as orientações do Council for International Organization of Medical Sciences (CIOMS) sobre o uso de registros clínicos para pesquisa.

Coleta de dados

A população deste estudo foi composta por pacientes fissurados atendidos no Hospital Sobrapar Crânio e Face (Campinas, Brasil) desde 1980 até 2021. Os dados para esta pesquisa foram coletados entre Outubro/2019 a Dezembro/2021.

Participantes

Fotografias intraorais de pacientes fissurados atendidos no Hospital Sobrapar Crânio e Face entre 1980 e 2021 e com idades entre 6 e 12 anos de idade foram avaliadas. Foram incluídos pacientes com qualquer fenótipo de fissura orofacial isolada, com dentição mista com pelo menos um par de segundo molar decíduo e primeiro molar permanente presente e conjunto completo de fotografias intraorais (oclusal superior e inferior, laterais direita e esquerda e vista frontal) padronizadas de acordo com a Academia Americana de Ortodontia¹⁴. Pacientes síndrômicos ou com fissuras associadas a síndromes, usuários de aparelho ortopédico ou ortodôntico fixo foram excluídos. A forma de amostragem foi consecutiva de acordo com o ano/ordem de ingresso no hospital.

Variáveis

A variável primária foi a presença da HMI em função da presença de HMD. A severidade da HMI segundo a severidade da HMD foi considerada como variável secundária. Sexo e idade foram considerados como variáveis independentes.

Fonte de dados e mensurações

A hipomineralização demarcada do esmalte nos dentes decíduos e permanentes foi classificada de acordo com o Índice da HMI, proposto e validado por Ghanim et al.^{15,16}. Este índice classifica o defeito de acordo com as características clínicas em um amplo espectro de severidade (opacidade demarcada branco-creme/amarelo-marrom; fratura pós-irruptiva do esmalte, restauração atípica, lesão de cárie atípica, molares extraídos devido à HMD ou HMI). Também permite o de outros DDE como opacidades difusas, hipoplasias, amelogênese imperfeita e outras hipomineralizações não-HMI decorrentes de trauma ou infecção, além da extensão da área afetada (menos de 1/3; entre 1/3 e 2/3; mais de 2/3 da superfície afetada). Ainda, este índice possui duas versões, a curta e a longa, que podem ser utilizadas de acordo com o objetivo da pesquisa. A presença do defeito foi classificada a nível de dente e as avaliações foram realizadas somente nos molares índices para o diagnóstico de HMD e HMI. A severidade foi classificada de acordo com Ghanim et al.¹⁷, no qual opacidades branco-creme/amarelo-marrom foram consideradas como defeitos leves e a partir da fratura pós-irruptiva, restaurações/lesões de cárie atípicas e extrações foram considerados como severos¹⁷.

Os dados referentes ao fenótipo da fissura orofacial foram obtidos por meio dos prontuários médicos dos pacientes e classificados em fissuras labiais (FL), fissuras labiais com acometimento do osso alveolar (FLa), fissuras labiopalatinas (FLP), fissuras palatinas (FP) e fissuras medianas (FM); assim como a lateralidade foi dividida entre unilateral direita ou esquerda ou bilateral.

Controle de viés

As avaliações da HMD e HMI foram realizadas por um examinador com experiência clínica no tema, o qual também foi previamente calibrado (Kappa=0.85), seguindo as recomendações específicas do manual de treinamento publicado por Ghanim et al.¹⁷. O diagnóstico referente ao fenótipo da fissura orofacial dos pacientes era realizado exclusivamente por dois médicos cirurgiões plásticos experientes no atendimento desses pacientes. Somente foram avaliados os conjuntos de fotografias intraorais padronizadas que cumpriam os critérios determinados pela Academia Americana de Ortodontia¹⁴. A confiabilidade do diagnóstico referentes às fissuras foi alcançada pelo fato que era realizado exclusivamente por dois médicos cirurgiões plásticos experientes no atendimento desses pacientes.

Tamanho da amostra

O presente estudo apresenta uma análise secundária de uma amostra existente composta por 290 pacientes¹³ em que a associação entre HMD e outros dentes decíduos foi analisada com poder estatístico de 80% e razão de prevalência (RP) $\geq 2,2$.

Métodos estatísticos

As análises descritivas foram realizadas por meio de frequências e porcentagens para as variáveis categóricas e de média e desvio padrão para as variáveis quantitativas. As prevalências foram estimadas a nível de paciente e de dente. As análises de associação considerando a presença do DDE como variável dependente foram estimadas pela regressão logística binária. Quando a severidade do defeito foi considerada como variável dependente, as análises de associação foram realizadas por meio da regressão logística ordinal. Para manter a comparabilidade dos tamanhos de efeito das associações com a presença e severidade do DDE, não foram estimadas as razões de prevalência. Os resultados foram apresentados como *odds ratio* (OR) com intervalos de confiança de 95% (IC95%) e valores de p. O nível de significância foi estabelecido em 0.05. As análises foram realizadas usando o programa Stata® versão 16.1 (College Station, TX, USA).

Resultados

A amostra final consistiu de 227 pacientes, os quais 129 (56,8%) eram do sexo masculino e 98 (43,2%) do sexo feminino, com idade média de $8 \pm 1,1$ anos. O diagnóstico de FLP foi o mais frequente entre os pacientes (66.1%), seguida da FLA (19,8%), sendo o lado esquerdo o mais afetado (52%) (Tabela 1).

A prevalência da HMD foi de 34,8% e da HMI 36,6% a nível de paciente. Na tabela 2 é possível observar a distribuição das condições clínicas entre os pacientes. Quarenta e quatro pacientes (19,4%) apresentaram HMD e HMI. Entre os pacientes afetados pela HMD, a maioria apresentou de 1 a 2 dentes afetados e um comportamento semelhante foi observado para a HMI (Tabela 3).

A tabela 4 mostra a prevalência de HMD e HMI por dente e quadrante, de acordo com os pares avaliados. O segundo molar superior esquerdo foi o mais afetado pela HMD (21,6%) e o primeiro molar permanente superior direito o mais afetado pela HMI (24,1%). O arco superior foi o mais afetado pelas duas condições tanto na dentição decídua como na permanente.

A tabela 5 mostra a associação entre a presença de HMI segundo a presença de HMD, ajustado por idade e sexo. O risco de apresentar HMI no mesmo quadrante quando os segundos molares decíduos superiores apresentaram HMD foi de até 4,8 vezes maior (OR = 4,8; IC 95%: 2,0 – 11,6%; $p < 0,0001$). A tabela 6 mostra a prevalência de casos leves e severos por dente, quadrante e dentição. Os casos leves foram mais frequentes na amostra, porém entre os severos, a dentição decídua foi a mais afetada. Esta característica é mais marcante no arco superior.

A tabela 7 mostra a associação entre a severidade da HMI segundo a severidade da HMD ajustado por idade e sexo. Foi observada uma forte associação entre os casos severos no arco superior, com probabilidades que variam de 5,9 a 10,9 mais chances de nos casos de HMD severa, a HMI também se apresentar da mesma forma. Além disso, os resultados foram significativos somente para o arco superior.

Discussão

A associação entre DDE em pacientes fissurados tem sido explorada amplamente. Quando os estudos abordam o diagnóstico diferencial dos DDE nesses pacientes, as hipomineralizações demarcadas são os defeitos mais frequentes entre as dentições decíduas e permanentes. Assim, este é o primeiro estudo a demonstrar a associação entre a HMD e a HMI em uma população de pacientes fissurados. Os resultados mostraram altas taxas de prevalências para HMD, HMI e para ambas as condições simultaneamente. A associação entre a presença de HMD aumentou as chances de os pacientes também apresentarem a HMI, principalmente no arco superior. Além dos casos severos de HMD aumentarem as chances da HMI também se apresentar severa.

A prevalência individual de HMD (34,8%) encontrada neste estudo equivale a 5 vezes à prevalência global desse DDE¹⁹ em pacientes não fissurados, enquanto para a HMI (36,6%) é praticamente o dobro da prevalência global reportada até o momento^{11,20,21}. Considerando que as maiores prevalências desses DDE estavam concentradas no arco superior, acredita-se que a presença da fissura teve influência na sua manifestação, assim como demonstrado por outros estudos prévios^{13,22}.

A associação entre HMD e HMI já foi demonstrada em estudos com pacientes não fissurados¹¹. Porém, este é o primeiro estudo a explorar esta associação em pacientes fissurados. Considerando a prevalência concomitante de HMD e HMI, embora alguns estudos tenham demonstrado prevalências desta associação muito inferiores a encontrada neste estudo²³, os resultados do presente estudo são semelhantes à prevalência global estimada (19,9%) reportada por Garot et al.¹¹ e ao encontrado por Quintero et al.¹² (22,7%). Esta variabilidade poderia ser

explicada por diversos fatores que incluem a localização geográfica, métodos de avaliação dos defeitos, exposição a fatores etiológicos durante o desenvolvimento dentário e tamanho da amostra. Ao comparar os achados encontrados neste estudo, a associação encontrada ($OR = 4,8; 2,0 - 11,6\%; p < 0,0001$) se assemelha a reportada por Garot et al.¹¹, onde os autores encontraram uma associação de 4,6 vezes entre HMD e HMI. Assim, os achados do presente estudo sustentam o fato da HMD ser preditiva para HMI e que paciente fissurados apresentam uma suscetibilidade semelhante à reportada para pacientes não fissurados. Porém, também foi observado que o risco para esta associação foi maior no arco superior.

Um dos diferenciais deste estudo é justamente além do fato de reportar a associação, esta foi avaliada em termos de pares dentários, quadrante e arco. Isso permitiu compreender como esta associação se manifesta em pacientes fissurados. Assim, o arco superior apresentou tanto as maiores taxas de molares decíduos afetados pela HMD como maiores riscos de também apresentar HMI na presença de HMD. Muitos estudos reportam a associação sem considerar os pares e isso não permite uma compreensão de qual arco e quadrante as associações são mais fortes. Embora estudos de associação entre HMD e HMI sejam escassos em pacientes fissurados, de acordo com os resultados observados, a presença da fissura no arco superior tem impacto nesta associação¹³.

Além de reportar o risco de HMI na presença de HMD, este estudo também reportou se a severidade da HMD tem influencia sobre a severidade da HMI. Apesar dos casos leves terem sido os mais frequentes neste estudo, foi observada uma forte associação entre os casos severos, com ênfase para o arco superior. Os casos leves geralmente também são os mais frequentes em pacientes não fissurados com HMD ou HMI¹¹. A recomendação da Academia Europeia de Odontopediatria diz que a idade ótima para avaliação clínica da HMI é aos 8 anos de idade²⁴. Isso porque, a severidade da HMI aumenta de acordo com a idade²⁵, assim espera-se que casos mais severos estejam presentes em idades maiores. Porém, neste estudo os casos severos de HMI puderam ser classificados, ainda que a média de idade dos pacientes avaliados foi de 8 anos, o que contradiz em parte os estudos que fizeram esse tipo de relação. Ao explorar a associação entre severidades, os casos severos de HMD apresentaram risco de até 10 vezes da HMI também se apresentar severa. Aqui é importante lembrar que os segundos molares decíduos e os primeiros molares permanentes compartilham o período de mineralização que ocorre no primeiro ano de vida. Este período também coincide com o momento das primeiras intervenções cirúrgicas de pacientes fissurados, o que poderia atuar como um fator de risco para a manifestação desses DDE, embora até o momento esta associação não tenha sido possível²². A severidade dos DDE também está relacionada à duração e intensidade da exposição aos

fatores de risco. Considerando que esses pacientes são submetidos constantemente aos procedimentos cirúrgicos, além do fato de algumas fissuras levarem a alterações na saúde do paciente, como maior risco de desenvolvimento de infecções da via aérea superior nas fissuras palatinas, todos são fatores que poderiam contribuir para a manifestação dos DDE. Assim, as consequências de ser um paciente fissurado podem estar relacionadas aos fatores de risco para HMD e HMI. Ainda, a exposição aos fatores de risco pode ser longa e intensa, representando um fator de risco para ambas as condições.

Um dos pontos fortes deste estudo foi explorar a associação entre HMD e HMI a nível de pares dentários e quadrante. A maioria dos estudos não explora estes aspectos e a associação é reportada de maneira generalizada, ou seja, presença de HMD e de HMI, independente dos dentes afetados. Apesar de uma das principais características desses DDE ser a assimetria, este estudo encontrou um padrão na associação entre ambas as condições e a hipótese para explicar este achado pode ser devido ao fato de o arco superior ser afetado pela fissura e todos as consequências de se ter esse defeito congênito. Assim, explorar a associação por pares auxilia na compreensão do defeito e alerta os profissionais com relação ao risco no quadrante.

Uma das limitações deste estudo foi a impossibilidade de determinar as causas da associação entre HMD e HMI devido ao seu design transversal. Ainda que os prontuários médicos desses pacientes são detalhados com respeito às condições médicas e intervenções cirúrgicas, como existem muitos outros fatores associados como anestesia geral, medicamentos, infecções decorrentes, realizar qualquer tipo de inferência baseado nesses dados poderia levar a conclusões equivocadas. Para explorar os possíveis fatores de risco, estudos prospectivos como os de coorte poderiam ser realizados, embora acredita-se que para esses pacientes sempre haverá sobreposição de fatores, o que dificulta estabelecer uma relação. Mais importante que identificar os fatores etiológicos, é entender a suscetibilidade que esses pacientes fissurados tem e quais as implicações clínicas disso, principalmente porque são fatores que podem ser identificados, mas não controlados devido a necessidade cirúrgica que eles têm para uma reabilitação integral. Recomenda-se que em estudos futuros seja explorada a associação da HMD e da HMI com a cárie dentária, em termos de região e tipo de dentes mais afetados por ambas as condições. Isso permitirá compreender se parte da suscetibilidade aumentada para cárie dentária nesses pacientes pode ser explicada pela presença da HMD e HMI, bem como de outros DDE.

De acordo com os resultados deste estudo, pacientes fissurados são tão suscetíveis a associação entre HMD e HMI como pacientes não fissurados, porém esta maior associação se dá no arco superior e entre os casos severos. Conhecer quais pares dentários e quais quadrantes

podem estar mais afetados nesta população, enfatiza ainda mais a importância do diagnóstico precoce na dentição decídua. Isso permitirá estabelecer um protocolo de atendimento nestes pacientes, com o diagnóstico de DDE como parte da avaliação dentária, assim como planejar estratégias preventivas e para o controle dos dentes afetados, devido aos possíveis desfechos e do impacto que a HMD e HMI tem na vida dos pacientes. Também permite criar um programa de monitoramento a longo prazo, considerando que ambas as dentições estão suscetíveis a estes DDE. É importante que o Odontopediatra responsável pelo manejo desses pacientes conheça essa suscetibilidade que vai além da presença e é possível prever quais pares dentários podem estar afetados e estabelecer um prognóstico baseado na severidade observada da HMD. Todas essas informações devem ser repassadas aos responsáveis pelos pacientes, para que compreendam o risco que apresentam e tenham melhor adesão ao acompanhamento e tratamentos propostos.

Conclui-se que pacientes fissurados possuem associação positiva entre HMD e HMI, principalmente no arco superior e que os casos severos possuem maior força de associação entre si.

Por que este artigo é importante para Odontopediatras?

- A HMD é preditora para a HMI em pacientes fissurados e Odontopediatras responsáveis pelo manejo desses pacientes devem esperar um risco aumentado.
- Casos severos de HMD aumentam o risco da HMI também se apresentar de forma severa.
- Saber do risco aumentado para a presença concomitante de HMD e HMI e da relação entre as severidades permite que o Odontopediatra no momento do diagnóstico da dentição decídua possa estabelecer um prognóstico em relação à permanente e orientar os responsáveis.

Declaração de financiamento

Este estudo foi apoiado pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de financiamento 001.

Declaração de conflito de interesse

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesse.

Declaração de aprovação ética

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Faculdade de Odontologia de Araraquara (CAAE: 21486719.5.0000.5416) da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP).

Agradecimentos

Os autores agradecem à presidente Dra Vera Lucia A. Raposo do Amaral e ao Dr. Cesar Augusto Raposo do Amaral do Hospital Sobrapar Crânio e Face pela autorização de acesso aos prontuários médicos e odontológicos dos pacientes. Os autores também são gratos pela disponibilidade da funcionária do hospital Simeia Pereira, quem foi essencial para a logística deste trabalho.

Contribuição dos autores

ALF concebeu a ideia, desenhou o projeto, coletou os dados, realizou a análise estatística e escreveu o manuscrito. DFRG esteve envolvido no projeto, realizou as análises estatísticas e escreveu o manuscrito. MR esteve envolvido no preparo de figuras e escreveu o manuscrito. KZ, DB, KY, CRA estiveram envolvidos no projeto e revisaram o manuscrito. LSP esteve envolvida no projeto desde a concepção e revisou o manuscrito.

Referências

1. Elfrink ME, Schuller AA, Weerheijm KL, Veerkamp JS. Hypomineralized second primary molars: prevalence data in Dutch 5-year-olds. *Caries Res.* 2008; 42(4): 282-5.
2. Weerheijm KL, Jalevik B, Alaluusua S. Molar-incisor hypomineralisation. *Caries Res.* 2001; 35: 390-1.
3. Bussaneli DG, Vieira AR, Santos-Pinto L, Restrepo M. Molar-incisor hypomineralisation: an updated view for aetiology 20 years later. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2022; 23(1): 193-98.
4. Elhennawy K, Manton DJ, Crombie F, Zaslansky P, Radlanski RJ, Jost-Brinkmann PG, Schwendicke F. Structural, mechanical and chemical evaluation of molar-incisor hypomineralization-affected enamel: A systematic review. *Arch Oral Biol.* 2017; 83:272-81.

5. Leppäniemi A, Lukinmaa PL, Alaluusua S. Nonfluoride hypomineralizations in the permanent first molars and their impact on the treatment need. *Caries Res.* 2001; 35(1): 36-40.
6. Klingberg G, Broberg AG. Dental fear/anxiety and dental behaviour management problems in children and adolescents: a review of prevalence and concomitant psychological factors. *Int J Paediatr Dent.* 2007; 17(6): 391-406.
7. Dantas-Neta NB, Moura LF, Cruz PF, Moura MS, Paiva SM, Martins CC, Lima MD. Impact of molar-incisor hypomineralization on oral health-related quality of life in schoolchildren. *Braz Oral Res.* 2016; 30(1): e117.
8. Americano GC, Jacobsen PE, Soviero VM, Haubek D. A systematic review on the association between molar incisor hypomineralization and dental caries. *Int J Paediatr Dent.* 2017;27(1):11-21.
9. Da Costa-Silva CM, Ambrosano GM, Jeremias F, De Souza JF, Mialhe FL. Increase in severity of molar-incisor hypomineralization and its relationship with the colour of enamel opacity: a prospective cohort study. *Int J Paediatr Dent.* 2011;21(5):333-41.
10. Ghanim A, Silva MJ, Elfrink MEC, Lygidakis NA, Mariño RJ, Weerheijm KL, Manton DJ. Molar incisor hypomineralisation (MIH) training manual for clinical field surveys and practice. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2017; 18(4):225-242.
11. Garot E, Denis A, Delbos Y, Manton D, Silva M, Rouas P. Are hypomineralised lesions on second primary molars (HSPM) a predictive sign of molar incisor hypomineralisation (MIH)? A systematic review and a meta-analysis. *J Dent.* 2018; 72: 8-13. doi: 10.1016/j.jdent.2018.03.005.
12. Quintero Y, Restrepo M, Rojas-Gualdrón DF, Farias AL, Santos-Pinto L. Association between hypomineralization of deciduous and molar incisor hypomineralization and dental caries. *Braz Dent J.* 2022; 33(4): 113-119. doi: 10.1590/0103-6440202204807.
13. Farias AL. Caracterização da hipomineralização de molares decíduos e hipomineralização de molares e incisivos em pacientes com fissura orofacial (em preparação). *Int J Paed Dent.*
14. American Board of Orthodontics. Ideal photographs and radiographs. <https://www.americanboardortho.com/media/1206/example-photos-radiographs.pdf>. Accessed January 16, 2023.

15. Ghanim A, Elfrink M, Weerheijm K, Mariño R, Manton D. A practical method for use in epidemiological studies on enamel hypomineralisation. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2015; 16(3): 235-46.
16. Ghanim A, Mariño R, Manton DJ. Validity and reproducibility testing of the Molar Incisor Hypomineralisation (MIH) Index. *Int J Paediatr Dent*. 2019; 29(1): 6-13.
17. Ghanim A, Silva MJ, Elfrink MEC, Lygidakis NA, Mariño RJ, Weerheijm KL, Manton DJ. Molar incisor hypomineralisation (MIH) training manual for clinical field surveys and practice. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2017; 18(4):225-242.
18. Marzouk T, Alves IL, Wong CL, DeLucia L, McKinney CM, Pendleton C, Howe BJ, Marazita ML, Peter TK, Kopycka-Kedzierawski DT, Morrison CS, Malmstrom H, Wang H, Shope ET. Association between Dental Anomalies and Orofacial Clefts: A Meta-analysis. *JDR Clin Trans Res*. 2021; 6(4): 368-81. doi: 10.1177/2380084420964795.
19. McCarra C, Olegário IC, O'Connell AC, Leith R. Prevalence of hypomineralised second primary molars (HSPM): A systematic review and meta-analysis. *Int J Paediatr Dent*. 2022; 32(3): 367-382. doi: 10.1111/ipd.12892.
20. Lopes LB, Machado V, Mascarenhas P, Mendes JJ, Botelho J. The prevalence of molar-incisor hypomineralization: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021; 11(1): 22405.
21. Schneider PM, Silva M. Endemic molar incisor hypomineralization: A pandemic problem that requires monitoring by the entire health care community. *Curr Osteoporos Rep* 2018; 16(3):283-288.
22. Caracterização de defeitos de desenvolvimento do esmalte em pacientes com fissuras orofaciais e a sua relação com os procedimentos cirúrgicos. (em preparação). *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*.
23. Estivals J, Fahd C, Baillet J, Rouas P, Manton DJ, Garot E. The prevalence and characteristics of and the association between MIH and HSPM in South-Western France. *Int J Paediatr Dent*. 2022. doi: 10.1111/ipd.13040.
24. Elfrink ME, Ghanim A, Manton DJ, Weerheijm KL. Standardised studies on Molar Incisor Hypomineralisation (MIH) and Hypomineralised Second Primary Molars (HSPM): a need. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2015; 16(3): 247-55. doi: 10.1007/s40368-015-0179-7.

25. Da Costa-Silva CM, Ambrosano GM, Jeremias F, De Souza JF, Mialhe FL. Increase in severity of molar-incisor hypomineralization and its relationship with the colour of enamel opacity: a prospective cohort study. *Int J Paediatr Dent*. 2011;21(5):333-41.

Tabelas

Tabela 1. Características demográficas e clínicas dos participantes.

Idade na avaliação dentária, média (DP)	8,0 ± 1,1	
Mulheres, n (%)	98	43,2
Homens, n (%)	129	56,8
Diagnóstico da fissura, n (%)		
FLP	150	66,08
FL	13	5,73
FLa	45	19,82
FP	19	8,37
Localização da fissura, n (%)		
Esquerda	118	51,98
Direita	63	27,75
Bilateral	27	11,89
Central	19	8,37

Tabela 2. Prevalência da HMD e HMI.

Condição clínica	n	%
Somente HMD	43	18,9
Somente HMI	47	20,8
HMD e HMI	44	19,4

Tabela 3. Distribuição de molares afetados pela HMD e HMI por paciente.

Nº de molares afetados por paciente	Decíduos		Permanentes	
	n	%	n	%
Nenhum	147	64,8	145	63,9
1 molar	44	19,4	40	17,6
2 molares	21	9,3	23	10,1
3 molares	6	2,6	12	5,3
4 molares	9	4,0	7	3,1

Tabela 4. Prevalência de HMD e HMI por dente e quadrante.

Pares	n	Decíduos	Permanentes
16 55	162	17,9	24,1
26 65	162	21,6	19,8
36 75	189	10,6	14,3
46 85	187	11,2	14,4

Tabela 5. Prevalência de HMI segundo a presença de HMD, ajustado por idade e sexo.

Pares	Decíduo		OR	valor p	IC95%	
	Não afetado	Afetado				
16 55	18,2	47,8	4,1	<u>0,001</u>	1,7	9,7
26 65	13,3	42,3	4,8	<u>0,000</u>	2,0	11,6
36 75	12,8	22,8	2,1	0,212	0,7	6,7
46 85	14,1	18,8	1,4	0,563	0,4	4,7

Tabela 6. Prevalência da severidade da HMD e HMI por dente e quadrante.

	16	55	26	65	36	75	46	85
Hígido	75,5	82,2	80,1	78,9	85,3	89,5	85,9	89,0
Leve	20,3	8,6	16,9	12,1	11,0	7,3	11,0	3,7
Severa	4,3	9,2	3,0	9,0	3,7	3,1	3,1	7,3

Nota: valores reportados em porcentagens.

Tabela 7. Severidade da HMI segundo a severidade da HMD, ajustado por idade e sexo.

	OR	valor de p	IC95%	
16 55				
Leve	2,6	0,091	0,9	8,1
Severo	5,9	<u>0,002</u>	2,0	17,8
26 65				
Leve	2,1	0,214	0,7	6,5
Severo	10,9	<u>0,000</u>	3,5	34,2
36 75				
Leve	1,7	0,432	0,4	6,9
Severo	3,9	0,154	0,6	24,6
46 85				
Leve	3,1	0,205	0,5	17,6
Severo	0,9	0,926	0,2	4,5

Referência: hígidos.

4 CONCLUSÃO

- A hipomineralização demarcada foi o DDE mais frequente em pacientes fissurados e o fenótipo da fissura influenciou o tipo de DDE manifestado. A adesão labial aumentou as chances da manifestação das hipoplasias.
- Dentes posteriores foram mais suscetíveis às hipomineralizações demarcadas decorrentes da HMD e HMI, enquanto que os anteriores foram mais suscetíveis às hipoplasias. Além disso, tanto a HMD quanto a HMI foram associadas aos fenótipos mais severos das fissuras.
- A HMD também é preditora para a HMI em pacientes fissurados, principalmente no arco superior. Os casos severos de HMD apresentaram maior força de associação e, portanto, aumentaram as chances da HMI também se apresentar severa.

REFERÊNCIAS*

1. Seow WK. Developmental defects of enamel and dentine: challenges for basic science research and clinical management. *Aust Dent J.* 2014; 59(Suppl 1): 143–54.
2. Elfrink ME, ten Cate JM, Jaddoe VW, Hofman A, Moll HA, Veerkamp JS. Deciduous molar hypomineralization and molar incisor hypomineralization. *J Dent Res.* 2012; 91(6): 551-5.
3. Costa FS, Silveira ER, Pinto GS, Nascimento GG, Thomsone WM, Demarco FF. Developmental defects of enamel and dental caries in the primary dentition: a systematic review and meta-analysis. *J Dentist.* 2017; 60: 1–7.
4. Weerheijm KL, Jalevik B, Alaluusua S. Molar-incisor hipomineralisation. *Caries Res.* 2001; 35(5): 390-1.
5. Bussaneli DG, Vieira AR, Santos-Pinto L, Restrepo M. Molar-incisor hypomineralisation: an updated view for aetiology 20 years later. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2022; 23(1): 193-98.
6. Elfrink ME, Schuller AA, Weerheijm KL, Veerkamp JS. Hypomineralized second primary molars: prevalence data in Dutch 5-year-olds. *Caries Res.* 2008; 42(4): 282-5.
7. Farias AL, Rojas-Gualdrón DF, Giroto Bussaneli D, Santos-Pinto L, Mejía JD, Restrepo M. Does molar-incisor hypomineralization (MIH) affect only permanent first molars and incisors? new observations on permanent second molars. *Int J Paediatr Dent.* 2022; 32(1): 1-10.
8. Kevrekidou A, Kosma I, Kotsanos I, Arapostathis KN, Kotsanos N. Enamel opacities in all other than molar incisor hypomineralisation index teeth of adolescents. *Int J Paediatr Dent.* 2021; 31(2): 270-7.
9. Elhennawy K, Manton DJ, Crombie F, Zaslansky P, Radlanski RJ, Jost-Brinkmann PG et al. Structural, mechanical and chemical evaluation of molar-incisor hypomineralization-affected enamel: a systematic review. *Arch Oral Biol.* 2017; 83: 272-81.
10. Leppäniemi A, Lukinmaa PL, Alaluusua S. Nonfluoride hypomineralizations in the permanent first molars and their impact on the treatment need. *Caries Res.* 2001; 35(1): 36-40.
11. Klingberg G, Broberg AG. Dental fear/anxiety and dental behaviour management problems in children and adolescents: a review of prevalence and concomitant psychological factors. *Int J Paediatr Dent.* 2007; 17(6): 391-406.

* De acordo com o Guia de Trabalhos Acadêmicos da FOAr, adaptado das Normas Vancouver. Disponível no site da Biblioteca: <http://www.foar.unesp.br/Home/Biblioteca/guia-de-normalizacao-atualizado.pdf>

12. Dantas-Neta NB, Moura LF, Cruz PF, Moura MS, Paiva SM, Martins CC et al. Impact of molar-incisor hypomineralization on oral health-related quality of life in schoolchildren. *Braz Oral Res.* 2016; 30(1): e117.
13. Americano GC, Jacobsen PE, Soviero VM, Haubek D. A systematic review on the association between molar incisor hypomineralization and dental caries. *Int J Paediatr Dent.* 2017; 27(1): 11-21.
14. Da Costa-Silva CM, Ambrosano GM, Jeremias F, De Souza JF, Mialhe FL. Increase in severity of molar-incisor hypomineralization and its relationship with the colour of enamel opacity: a prospective cohort study. *Int J Paediatr Dent.* 2011;21(5):333-41.
15. Ghanim A, Elfrink M, Weerheijm K, Mariño R, Manton D. A practical method for use in epidemiological studies on enamel hypomineralisation. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2015; 16(3): 235-46.
16. Vargas-Ferreira F, Salas MM, Nascimento GG, Tarquinio SB, Faggion CM Jr, Peres MA et al. Association between developmental defects of enamel and dental caries: a systematic review and meta-analysis. *J Dent.* 2015; 43(6): 619-28.
17. Silva MJ, Scurrah KJ, Craig JM, Manton DJ, Kilpatrick N. Etiology of molar incisor hypomineralization: a systematic review. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2016; 44(4): 342-53.
18. Souza JF, Costa-Silva CM, Jeremias F, Santos-Pinto L, Zuanon ACC, Cordeiro RCL. Molar incisor hypomineralisation: possible aetiological factors in children from urban and rural areas. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2012; 13(4): 164-70.
19. Alaluusua S. Aetiology of molar-incisor hypomineralisation: a systematic review. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2010; 11(2): 53-8.
20. Majorana A, Bardellini E, Ravelli A, Plebani A, Polimeni A, Campus G. Implications of gluten exposure period, CD clinical forms, and HLA typing in the association between celiac disease and dental enamel defects in children: a case-control study. *Int J Paediatr Dent.* 2010; 20(2): 119-24.
21. Fatturi AL, Wambier LM, Chibinski AC, da Silva Assunção LR, Brancher JA, Reis A et al. A systematic review and meta-analysis of systemic exposure associated with molar incisor hypomineralization. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2019; 47(5): 407-15.
22. Taji SS, Seow WK, Townsend GC, Holcombe T. Enamel hypoplasia in the primary dentition of monozygotic and dizygotic twins compared with singleton controls. *Int J Paediatr Dent.* 2011; 21(3): 175-84.
23. Koruyucu M, Kasimoğlu Y, Seymen F, Bayram M, Patir A, Ergöz N et al. Rethinking isolated cleft lip and palate as a syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018; 125(4): 307-12.
24. Allam E, Ghoneima A, Tholpady SS, Kula K. Enamel hypomineralization in children with clefts and the relationship to treatment. *Ann Plast Surg.* 2018; 81(5): 544-47.

25. Bartzela TN, Carels C, Maltha JC. Update on 13 Syndromes affecting craniofacial and dental structures. *Front Physiol.* 2017; 8: 1038.
26. Sawh-Martinez R, Steinbacher DM. Syndromic craniosynostosis. *Clin Plastic Surg.* 2019; 46(2): 141–55.
27. Van Dyck J, Cadenas de Llano-Pérula M, Willems G, Verdonck A. Dental development in cleft lip and palate patients: a systematic review. *Forensic Sci Int.* 2019; 300: 63-74.
28. Mossey PA, Mondell B. Epidemiology of oral clefts 2012: an international perspective. *Front Oral Biol.* 2012; 16: 1-18.
29. Hadadi AI, Al Wohaibi D, Almtrok N, Aljahdali N, AlMeshal O, Badri M. Congenital anomalies associated with syndromic and non-syndromic cleft lip and palate. *JPRAS Open.* 2017; 14: 5-15.
30. Mossey PA, Little J, Munger RG, Dixon MJ, Shaw WC. Cleft lip and palate. *Lancet.* 2009; 374 (9703): 1773-85.
31. Wang H, Zhang T, Wu T, Hetmanski JB, Ruczinski I, Schwender H et al. The FGF and FGFR gene family and risk of cleft lip with or without cleft palate. *Cleft Palate Craniofac J.* 2013; 50(1): 96-103.
32. Oliveira FV, Dionísio TJ, Neves LT, Machado MA, Santos CF, Oliveira TM. Amelogenin gene influence on enamel defects of cleft lip and palate patients. *Braz Oral Res* 2014; 28(1): 1-6.

Não autorizo a publicação deste trabalho até 03/03/2025

(Direitos de publicação reservado ao autor)

Araraquara, 03 de março de 2023.

Aline Leite de Farias