



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA**

MARIA CLARA RODRIGUES PINHEIRO

**CRONOLOGIA DA FORMAÇÃO E ERUPÇÃO DENTÁRIA E
DETECÇÃO DO CANAL GUBERNACULAR EM PACIENTES NÃO
SINDRÔMICOS COM FISSURAS LABIOPALATINAS**

**CHRONOLOGY OF DENTAL DEVELOPMENT AND ERUPTION AND
DETECTION OF GUBERNACULAR CANAL IN NON-SYNDROMIC
PATIENTS WITH CLEFT LIP AND PALATE**

**Piracicaba
2020**

MARIA CLARA RODRIGUES PINHEIRO

**CRONOLOGIA DA FORMAÇÃO E ERUPÇÃO DENTÁRIA E DETECÇÃO DO
CANAL GUBERNACULAR EM PACIENTES NÃO SINDRÔMICOS COM
FISSURAS LABIOPALATINAS**

**CHRONOLOGY OF DENTAL DEVELOPMENT AND ERUPTION AND
DETECTION OF GUBERNACULAR CANAL IN NON-SYNDROMIC PATIENTS
WITH CLEFT LIP AND PALATE**

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestra em Radiologia Odontológica, na Área de Radiologia Odontológica.

Dissertation presented to the Piracicaba Dental School of the University of Campinas in partial fulfillment of the requirements for the degree of Master in Dental Radiology, in Dental Radiology area.

Orientador: Prof. Dr. Christiano de Oliveira Santos

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELA
ALUNA MARIA CLARA RODRIGUES
PINHEIRO E ORIENTADA PELO PROF. DR.
CHRISTIANO DE OLIVEIRA SANTOS.

Piracicaba
2020

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Odontologia de Piracicaba
Marilene Girello - CRB 8/6159

P655c Pinheiro, Maria Clara Rodrigues, 1992-
Cronologia da formação e erupção dentária e detecção do canal
gubernacular em pacientes não sindrômicos com fissuras labiopalatinas / Maria
Clara Rodrigues Pinheiro. – Piracicaba, SP : [s.n.], 2020.

Orientador: Christiano de Oliveira Santos.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade
de Odontologia de Piracicaba.

1. Dente não erupcionado. 2. Dentes - Erupção. 3. Fenda labial. 4.
Radiografia panorâmica. 5. Tomografia computadorizada de feixe cônico. I.
Oliveira-Santos, Christiano de. II. Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Odontologia de Piracicaba. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Chronology of dental formation and eruption and detection of
gubernacular canal in non-syndromic patients with cleft lip and palate

Palavras-chave em inglês:

Tooth, unerupted

Teeth - Eruption

Cleft lip

Radiography, panoramic

Cone-beam computed tomography

Área de concentração: Radiologia Odontológica

Titulação: Mestra em Radiologia Odontológica

Banca examinadora:

Christiano de Oliveira Santos [Orientador]

Deborah Queiroz de Freitas França

Francielle Silvestre Verner

Data de defesa: 23-01-2020

Programa de Pós-Graduação: Radiologia Odontológica

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0001-8738-0576>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/5396470201654460>



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
Faculdade de Odontologia de Piracicaba

A Comissão Julgadora dos trabalhos de Defesa de Dissertação de Mestrado, em sessão pública realizada em 23 de Janeiro de 2020, considerou a candidata MARIA CLARA RODRIGUES PINHEIRO aprovada.

PROF. DR. CHRISTIANO DE OLIVEIRA SANTOS

PROF^a. DR^a. FRANCIELLE SILVESTRE VERNER

PROF^a. DR^a. DEBORAH QUEIROZ DE FREITAS FRANÇA

A Ata da defesa, assinada pelos membros da Comissão Examinadora, consta no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da Unidade.

AGRADECIMENTOS

A **Deus**, por me guiar e permitir evoluir como ser humano. Agradeço a Ele também pela saúde concedida e a coragem para superar os desafios do dia-a-dia sem desanimar.

Aos meus pais, **João e Graça**, por proporcionarem minha convivência precoce com a Odontologia e por apoiarem todas as minhas escolhas acadêmicas. Agradeço por não medirem esforços para tornar os meus sonhos possíveis, por compartilharem conhecimentos sobre a vida e por serem tão amigos. Sem dúvida alguma, seria difícil alcançar os meus objetivos sem o apoio, a confiança, paciência e amor de vocês. A vocês, a minha eterna gratidão.

Ao meu irmão, **Lucas**, cuja convivência e incentivo ajudou a descobrir o meu verdadeiro caminho.

Aos meus avós paternos, **Maués e Consuelo** (*in memorian*), e maternos, **Abadio e Delfina** por todo amor destinado a mim. Em especial à minha avó Delfina, exímia professora, pelo constante incentivo em buscar o meu melhor como estudante e profissional.

Aos meus tios, padrinhos e primos, por me transmitirem pensamentos positivos e me incentivarem a nunca desistir dos meus sonhos.

Aos meus amigos de Belém e de Bauru, que tornam a minha trajetória de vida e acadêmica mais prazerosa. Agradeço por se fazerem presentes nos momentos de alegria e tristeza, pelo companheirismo, por acreditarem tanto em mim e por compreenderem a minha frequente ausência nos últimos anos.

À **Universidade Estadual de Campinas**, na pessoa do Magnífico Reitor Marcelo Knobel.

À **Faculdade de Odontologia de Piracicaba** – UNICAMP, na pessoa do senhor diretor Prof. Dr. Francisco Haiter Neto, pela oportunidade e por toda estrutura disponível, possibilitando um aprendizado único.

À **Coordenadoria de Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia de Piracicaba**, em nome da Prof.^a Dra. Karina Gonzalez Silverio Ruiz.

À **Coordenação do Curso de Pós-graduação em Radiologia Odontológica** da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, da Universidade Estadual de Campinas, na pessoa da Prof.^a Dr.^a Deborah Queiroz de Freitas França.

Ao meu orientador, **Prof. Dr. Christiano de Oliveira Santos**, pela oportunidade, confiança e pelo incentivo constante. Agradeço pela orientação, por sua disponibilidade, pela amizade e atenção, se fazendo sempre presente.

À **Prof.^a Dr.^a Bruna Stuchi Centurion Pagin**, por abrir as portas do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo (HRAC-USP) e abraçar com ânimo e carinho a proposta deste trabalho.

Ao **Prof. Dr. Matheus Lima de Oliveira**, por compartilhar gentilmente os seus conhecimentos, por sua sensibilidade e disponibilidade. Admiro e me inspiro muito na sua maneira de trabalhar.

À **Prof.^a Dr.^a Deborah Queiroz de Freitas França**, pela sensibilidade, apoio e incentivo constante. Obrigada por estar sempre de portas abertas para nos auxiliar no que for preciso e por acrescentar tanto na minha vida acadêmica.

Ao **Prof. Dr. Francisco Haiter Neto**, pela disponibilidade, pelos ensinamentos pontuais e estímulo no desenvolvimento do meu senso crítico.

Aos membros da banca de qualificação, **Prof. Dr. Fabrício Tuji, Prof. Dr. Matheus de Oliveira e Prof.ª Dr.ª Fernanda Pascon**, pelas contribuições criteriosas de forma a engrandecer este trabalho.

Aos membros da banca de defesa, **Prof.ª Dr.ª Deborah Queiroz de Freitas França e Prof.ª Dr.ª Francielle Silvestre Verner** por aceitarem gentilmente o convite para participar deste momento e enriquecer este trabalho.

A todos os colegas e amigos de pós-graduação em Radiologia Odontológica. Alessiana, Amanda Candemil, Amanda Farias, Daniele, Daniela, Dani Brasil, Deivi, Eduarda, Fernanda Coelho, Fernanda Reis, Gustavo, Hugo, Larissa Lagos, Larissa Moreira, Larissa Reis, Lucas, Luciano, Mariane, Murilo, Nicolly, Rocharles, Sâmia, Victor e Wilson. Em especial, aos amigos-irmãos, **Hugo e Amanda Candemil**, pelo cuidado constante e atenção destinados a mim desde o dia em que iniciei o mestrado.

Aos queridos, **Fernando Andrade, Sarah Bacchim e Waldeck Moreira**, pelo aprendizado constante, pelo acolhimento tão carinhoso, pela preocupação e pela amizade.

Ao **Ayrton Waldir Libardi** e todos os funcionários da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, por estarem sempre dispostos a nos ajudar.

O presente trabalho foi realizado com apoio da **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES)** - Código de Financiamento 001

RESUMO

O objetivo deste estudo foi avaliar o desenvolvimento e a erupção dentária e as características de imagem dos canais gubernaculares em indivíduos com fissura labiopalatina (FLP), não sindrômicos. Radiografias panorâmicas foram utilizadas para avaliar os estágios de desenvolvimento e erupção dentária (utilizando os métodos adaptados de Demirjian et al. (1973) e Olze et al. (2007), respectivamente), totalizando uma amostra com 11.223 dentes de diferentes grupos dentários, exceto terceiros molares. As idades médias de formação e erupção dentária foram comparadas entre os dentes ipsilaterais e contralaterais à FLP. Em exames de tomografia computadorizada de feixe cônico (TCFC), os dentes não irrompidos ($n = 509$) foram avaliados quanto à detecção do canal gubernacular (CG). Quando presente, o CG foi classificado de acordo com a localização de sua abertura na crista alveolar. Para a avaliação de cronologia de formação e erupção dentária dos pacientes com FLP, foi utilizada uma análise estatística descritiva e os dados expressos em média de idade, desvio-padrão, máximo e mínimo. Para a avaliação do CG, as taxas de detecção foram comparadas pelo teste qui-quadrado. A localização da abertura do CG foi comparada, entre os grupos dentários, pelo teste de Kruskal-Wallis com o post-hoc de Dunn. Um nível de significância de 5% foi adotado. Não houve diferença estatisticamente significativa na formação e erupção dentária entre os dentes ipsilaterais à FLP e os dentes contralaterais. A taxa de detecção de CG na TCFC foi maior na região anterior da mandíbula (100%), seguida pelos molares superiores (93,1%) e molares inferiores (89,8%). A região anterior da maxila apresentou uma taxa de detecção significativamente menor do CG (55,8%). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os tipos de FLP e os dentes ipsilaterais e contralaterais à FLP. O local de abertura mais comum do CG foi no aspecto lingual da crista alveolar para os dentes anteriores e pré-molares da mandíbula. Para os molares, a abertura do canal ocorreu principalmente na região central da crista óssea. Para os dentes mais próximos da região da fissura (isto é, anterior da maxila), houve uma maior variação da localização da abertura do CG na crista alveolar. Concluiu-se que os pacientes com FLP não apresentam formação ou erupção assimétricas entre os dentes ipsilaterais e os contralaterais à fissura. Os dentes adjacentes à fissura labiopalatina, em pacientes com FLP, apresentam menor taxa de detecção do CG. Além disso, para os dentes anterossuperiores, a abertura do CG na crista óssea alveolar pode uma maior variabilidade de localização.

Palavras-chave: Dente não erupcionado. Erupção Dentária. Fenda labial. Radiografia Panorâmica. Tomografia Computadorizada de Feixe Cônico.

Abstract

The aim of this study was to evaluate the chronology of dental developmental and eruption and the imaging characteristics of the gubernacular canals in non-syndromic individuals with cleft lip and palate (CLP). Panoramic radiographs of patients with CLP were reviewed to classify each tooth present (n=11.223), except third molars, according to the stage of development and tooth eruption (modified Demirjian (1973) and Olze (2007) methods, respectively). The average ages of formation and eruption were compared between teeth ipsilateral and contralateral to the CLP. On cone beam computed tomography (CBCT) exams, unerupted teeth (n=509) were assessed regarding the detection of gubernacular canal (GC) and, when present, GC was further classified according to the location of its opening in the alveolar crest. For the evaluation of the formation and eruption chronology of patients with CLP, a descriptive statistical analysis was used and the data expressed as mean age, standard deviation, maximum and minimum. For the GC evaluation, the data were also descriptively displayed in terms of detection rate and compared by chi-square test. The location of the opening among the different dental groups was compared by the Kruskal-Wallis test with Dunn's post-hoc test. A significance level of 5% was adopted. There were no statistically significant differences between CLP and non-CLP sides regarding the mean age of the patients according to dental developmental and eruption stages, for any of the dental groups. The detection rate of GC on CBCT was higher in the anterior mandible (100%), followed by the upper molars (93.1%) and lower molars (89.8%). The anterior region of the maxilla showed a significantly lower detection rate of the GC (55.8%). There was no statistically significant differences between CLP types and between teeth ipsilateral and contralateral to the CLP. The most common opening site of the GC was in the lingual aspect of the alveolar crest for the anterior and premolar teeth of the mandible. For the molars, the canal opening occurred mostly in the central region of the bone crest. Upper anterior teeth and premolars, which are closer to the cleft in CLP patients, present a lower detection of the GC. Additionally, for the maxillary anterior teeth, GC o present a higher variability of the location of their opening in the alveolar crest. It is concluded that patients with CLP do not present asymmetrical dental development or eruption between teeth ipsilateral and contralateral to the CLP. Teeth adjacent to the CLP have a lower GC detection rate. In addition, for anterosuperior teeth, the opening of the GC in the alveolar bone crest may have greater localization variability.

Key Words: Cleft Lip and Palate. Cone-beam Computed Tomography. Panoramic radiography. Tooth Eruption. Tooth, Development. Tooth, Unerupted.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	ARTIGOS	14
2.1	ARTIGO: Chronology of dental development and eruption in non-syndromic patients with cleft lip and palate	
2.2	ARTIGO: Detection of the gubernacular canal in non-syndromic patients with cleft lip and palate	
3	DISCUSSÃO	46
4	CONCLUSÃO	49
	REFERÊNCIAS	50
	APÊNDICE 1: Metodologia detalhada	53
	ANEXOS	
	Anexo 1: Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa (FOP-UNICAMP)	59
	Anexo 2: Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa (HRAC-USP)	69
	Anexo 3: Relatório de verificação de originalidade e prevenção de plágio	74
	Anexo 4: Comprovante de submissão do artigo	75

1. INTRODUÇÃO

As fissuras labiopalatinas (FLP) são malformações faciais que compreendem grande porção dos defeitos congênitos em humanos. A sua etiologia é considerada complexa e multifatorial. No entanto, acredita-se que o seu desenvolvimento seja influenciado por fatores ambientais, genéticos, geográficos, medicamentosos e econômicos (Costa et al., 2013).

As FLP são estabelecidas precocemente, no final da 6ª semana de vida intrauterina, quando ocorre a fusão dos processos maxilares, incluindo a formação do lábio superior e da pré-maxila (Mossey, 2009). Anteriormente à finalização do desenvolvimento destes processos, há um pico de divisão celular no processo nasal lateral que torna o momento susceptível a teratogênias. Qualquer desordem neste estágio do crescimento é capaz de promover uma falha do mecanismo de fusão, podendo ocasionar a produção dessas malformações (Sperber et al., 2002; Marazita & Mooney, 2004; Mossey et al., 2009).

Quando presentes, as FLP podem se manifestar de maneiras distintas em cada indivíduo, por este motivo, são subdivididas de acordo com as estruturas anatômicas as quais estão envolvidas. Podem ser classificadas em: fissura pré-forame incisivo, fissura transforame incisivo e fissura pós forame incisivo. No entanto, as fissuras mais comumente observadas são as fissuras pré-forame incisivo e fissuras transforame incisivo (Spina, 1973).

Os indivíduos com FLP comumente apresentam comprometimento estético, alteração no desenvolvimento, na fala e dificuldade na integração social (Mossey et al., 2009). Além disso, podem apresentar uma maior frequência de achados incidentais, provavelmente devido ao grande número de variações que podem possuir no terço médio da face (Kuijpers et al., 2014). Os achados mais comuns são: anomalias dentárias, dentes impactados, alterações nos seios da face, nos ossos temporais, atraso no desenvolvimento e na erupção dos dentes permanentes. (Ranta, 1986; Kuijpers et al., 2014).

O desenvolvimento dentário em indivíduos portadores de FLP, por sua vez, possui um atraso de aproximadamente seis meses em relação a indivíduos sem FLP (Ranta, 1986). Um desenvolvimento dentário assimétrico em todos os dentes permanentes, principalmente nos dentes anteriores da maxila e nos pré-molares superiores, pode ocorrer e este pode estar diretamente relacionado com a gravidade da fissura (Ranta, 1972). É compreensível que os indivíduos com FLP que apresentam um atraso no desenvolvimento dentário, consequentemente, possuam uma erupção dos dentes permanentes mais tardia (Ranta, 1986).

Para estimar o grau da maturação (formação da coroa, raiz e formação completa do

dente) e erupção dentária, os métodos de Demirjian et al. (1973) e Olze et al. (2007), respectivamente, tem sido vastamente utilizado. A compreensão dos estágios do desenvolvimento e da erupção dentária obtidas por meio dos métodos supracitados, podem contribuir para o planejamento do início do tratamento ortodôntico ao qual os pacientes com FLP frequentemente são submetidos (Van Dyck et al., 2019).

A erupção dentária, segundo Marks e Schroeder (1996), é definida como o movimento de um dente desde o seu local de desenvolvimento dentro do processo alveolar até a sua posição funcional na cavidade bucal, em oclusão. Tem sido sugerido que uma estrutura anatômica denominada *gubernaculum dentis*, que se estende do folículo pericoronário à lamina própria da gengiva no rebordo alveolar suprajacente, desempenha um importante papel na erupção dos dentes permanentes, determinando a posição e a trajetória dos germes dentários neste processo (Cahill, 1971; Oda et al., 2016).

O *gubernaculum dentis* é composto pelo cordão gubernacular, uma estrutura de tecido conjuntivo com fibras longitudinais e entremeado por células epiteliais, e pelo canal gubernacular (CG), que consiste no canal ósseo que o circunda. Acredita-se que cordão gubernacular tem origem da lâmina dentária, em função dos restos epiteliais interpostos em sua estrutura fibrosa. A presença deste tecido epitelial e mediadores como o fator de crescimento epidérmico (EGF), demonstra que a atividade osteoblástica respeita os limites do cordão gubernacular, formando o canal ósseo em sua volta, denominado canal gubernacular (Carollo et al., 1971; Ferreira et al., 2013; Gaêta-Araujo et al., 2019).

O canal gubernacular é considerado importante no processo de erupção (Oda et al., 2016), pois representa o caminho que o dente percorre neste processo e, devido à sua inserção na mucosa oral, mantém a posição do germe dentário no interior dos ossos maxilares quando há o crescimento dos mesmos, contudo, não é a estrutura responsável pelo desencadeamento do mecanismo de erupção (Cahill, 1971).

Nishida et al. (2015) compararam a detecção do CG em radiografias panorâmicas e exames de tomografia computadorizada de feixe cônico (TCFC). As taxas de detecção do CG encontradas em radiografias panorâmicas foram baixas e consideradas um desafio, tendo em vista a dificuldade de visualizar estas estruturas radiolúcidas muito finas com o diâmetro de apenas cerca de 1 a 3 mm em imagens bidimensionais. Em contrapartida, com o advento da TCFC e a possibilidade de avaliar as estruturas em três dimensões, as taxas de detecção do CG nas TCFC pelos autores foram maiores quando comparadas com as radiografias panorâmicas, sendo o exame de escolha para avaliar a presença do CG.

Tem sido sugerido ainda que a ausência de detecção do CG, bem como a apresentação de suas características podem estar associadas a alterações no processo eruptivo do dente relacionado (Oda et al., 2016; Gaeta-Araujo et al., 2019). A apresentação do CG em indivíduos com FLP não é detalhada na literatura.

O objetivo neste estudo foi avaliar, em indivíduos não sindrômicos com fissura labiopalatina: (1) a cronologia do desenvolvimento e erupção dentária dos dentes ipsilaterais e contralaterais à fissura, por meio de radiografias panorâmicas; (2) as características de imagem dos canais gubernaculares destes indivíduos, por meio de TCFC.

2. ARTIGOS

2.1 Título do artigo

Esse artigo será submetido à apreciação, visando a publicação, ao periódico “Clinical Oral Investigations”, considerado Qualis A1 pela CAPES. A estruturação do artigo baseou-se nas “Instruções aos autores” preconizadas pela editora do periódico.

Chronology of dental formation and eruption in non-syndromic patients with cleft lip and palate

Short title: **Dental formation and eruption in cleft lip and palate patients**

Original Article

Corresponding author: Maria Clara Rodrigues Pinheiro
Division of Oral Radiology, Department of Oral Diagnosis
Piracicaba Dental School, University of Campinas
Av. Limeira, 901, PO Box 52; 13414-903
Piracicaba-SP, Brazil
Phone/Fax: + 55 (91) 981898910
E-mail: mariacларarpinheiro@hotmail.com

ABSTRACT

Objectives: To evaluate the chronology of dental development and eruption in teeth ipsilateral to the cleft lip and palate (CLP) and those in the contralateral side (non-cleft).

Methods: Panoramic radiographs (PR) from non-syndromic CLP patients (5-18 years old) were retrieved from institutional databank. The sample consisted of developing and erupting teeth. Panoramic radiographs were grouped according to patients' age and sex. Teeth were classified as adjacent or contralateral to the CLP and evaluated regarding their development and eruption stages according to adaptations from Demirjian et al. (1973) and Olze et al (2007) methods, respectively. Comparisons between the CLP side and non-CLP side regarding the mean ages of each developmental and eruption stages and dental group were tested by student's t-test.

Results: PR of 364 patients (226 men and 138 women; mean age 12.2 ± 3.64 years old) were analyzed. The total sample included 11.223 teeth. There were no statistically significant differences between the CLP and the non-CLP sides regarding the age at the different stages of development and eruption ($p > 0.05$).

Conclusions: Teeth adjacent to CLP do not present significant delay in dental developmental or eruption in comparison to contralateral teeth.

Clinical Relevance: Understanding the chronology of dental development and eruption is relevant to planning and clinical treatment, and may help to determine the appropriate time to begin orthodontic treatment in CLP individuals.

Keywords: Cleft Lip and Palate. Permanent Dentition. Tooth Development. Tooth Eruption.

Introduction

Disturbances and failures in development or maturation of embryonic processes can lead to malformations. When these congenital changes occur and affect the skull and face of an individual, they may be referred to as craniofacial anomalies. The cleft lip and palate (CLP) is considered the most common craniofacial anomaly in humans., with a reported incidence of 5.86 per 10,000 live births in Brazil, but these rates may vary according to the region (Silva et al., 2018).

The etiology of CLP is considered complex and multifactorial, with the interaction of genetic and environmental factors (Costa et al., 2013; Bezerra et al., 2019). CLP results from an early failure in the development of the facial and/or palatal processes and, consequently, in the absence of fusion of these processes. During the 4th week of intrauterine life, the maxillary and mandibular processes and the frontonasal prominence surrounding the primitive oral cavity are formed. At the end of the 6th week, the fusion of the maxillary processes occurs leading to the formation of the upper lip and premaxilla. Prior to the completion of the fusion of these processes, there is a peak of cell division of the lateral nasal process, leading to higher susceptibility to teratogenesis. Thus, any growth disorder at this stage may result in failure of the fusion mechanism leading to CLP (Sperber et al., 2002).

The CLP can present in different ways in each individual, and are classified according to the anatomical structures in which they are involved: pre-incisive foramen cleft, transforamen cleft, and post incisive foramen cleft. Pre-incisive foramen and transforamen clefts are the most common types (Spina, 1973).

The presence of CLP often affects the individual's development and social integration (Mossey, 2009). In addition, they may have a higher frequency of incidental findings, dental anomalies, delayed tooth development and eruption of permanent teeth. (Ranta, 1986; Kuijpers et al., 2014). Dental development in individuals with CLP presents a delay of approximately six months compared to individuals without CLP (Ranta, 1986). Asymmetrical dental development in all permanent teeth may occur and may be related to the severity of the fissure (Ranta, 1972). It is reasonable that individuals with CLP who have a delay in tooth development consequently will have a delayed permanent tooth eruption.

Tooth eruption is the axial movement of a tooth from the site of its intraosseous formation to the functional position in the oral cavity. In individuals with CLP, tooth eruption

may be delayed by up to two years and, as with dental development, late eruption may also be strongly related to the extent of CLP (Freitas et al., 2011).

To estimate the degree of dental development (crown formation, root formation and complete tooth formation) and eruption, the Demirjian (1973) and Olze (2007) methods, respectively, have been widely used. Understanding the stages of development and dental eruption can contribute to treatment planning, particularly regarding the initiation of orthodontic treatment to which patients with CLP are routinely submitted (Van Dyck et al., 2019). Therefore, the aim of this study was to evaluate dental development and eruption in teeth ipsilateral and contralateral to the cleft, in non-syndromic CLP patients, on panoramic radiographs.

Materials and Methods

Sample selection

This retrospective cross-sectional study was carried out after approval by the institutional review board. The sample was obtained from panoramic radiographs retrieved from institutional image databank, of non-syndromic CLP patients aged between 5 and 18 years old, acquired on a Kodak 8000c panoramic device (KODAK Dental Systems, Carestream Health Rochester, USA) for different clinical reasons, between August 2007 and March 2019. The sample consisted of all permanent teeth, except third molars, observed on the radiographs, regardless of their stages in the developmental and eruption processes. The exclusion criteria were teeth associated/adjacent to bone lesions, supernumerary teeth, and compromised technical quality of the exam.

Image Analysis

A previously trained and calibrated specialist in Oral and Maxillofacial Radiology evaluated the radiographs with Kodak Dental Imaging Software 6.7 (Kodak Dental Systems, Carestream Health, Rochester, USA). A second specialist in Oral and Maxillofacial Radiology re-evaluated 30% of the sample. All image analyzes were performed in a suitable environment, on a high-resolution medical monitor (Eonis Black 2224, Barco Inc., Kortrijk, Belgium). Each tooth was classified according to dental group and location in relation to the cleft (i.e. cleft side - ipsilateral to the CLP, or non-cleft side – contralateral to the CLP. In case of bilateral cleft, all teeth were classified as ipsilateral to the CLP. The developmental stage of each tooth was assessed according to a modification of the classification proposed by Demirjian et al. (1973) (figure 1): stage 1 (crown formation: corresponding to Demirjian stages A, B, C and D); stage 2 (root formation: i.e. Demirjian stages E, F, and G), and stage 3 (complete formation: i.e. Demirjian stage H). Teeth were also classified according to their eruption stage and further grouped according to a modification of the method proposed by Olze et al. (2007) (figure 2): intraosseous (corresponding to Olze stage A), gingival (corresponding to stage B) and erupted (corresponding to stages C and D).

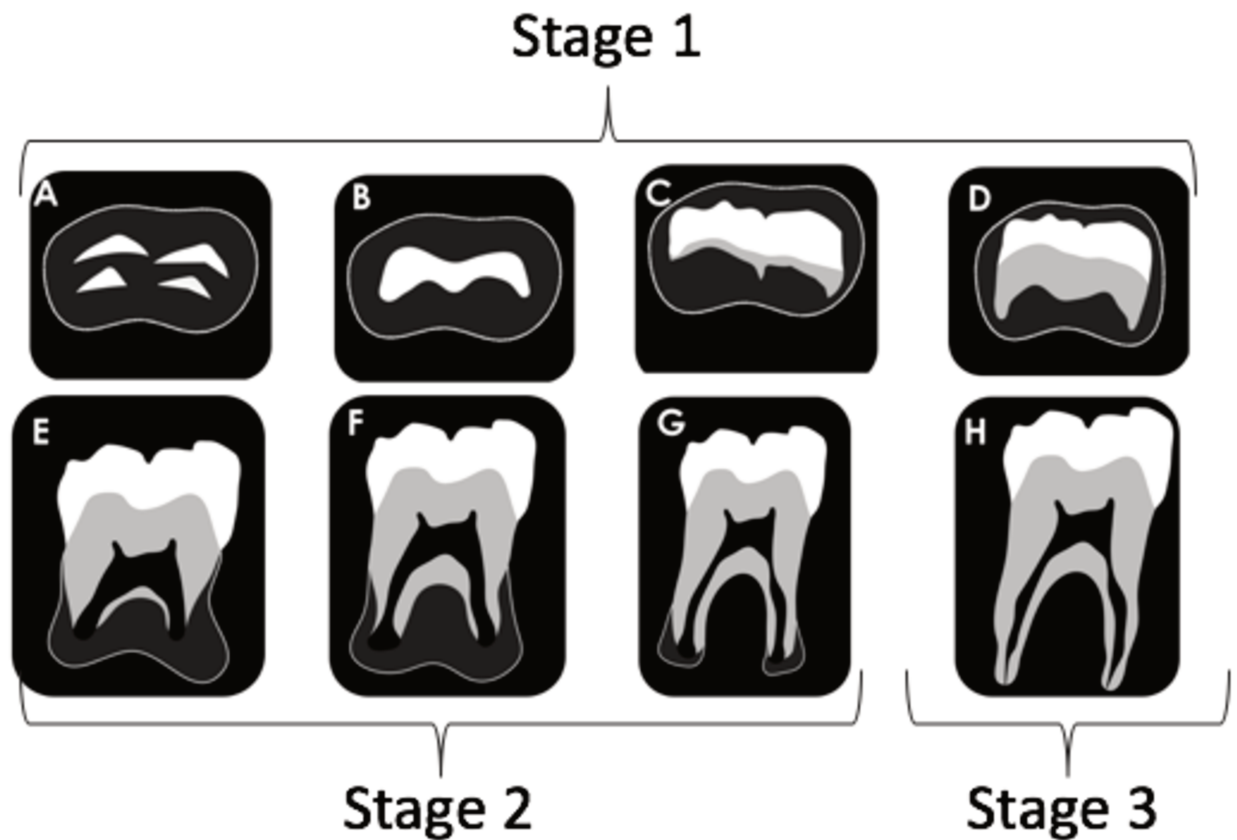


Figure 1. Schematic drawing showing the developmental stages according to a modification of the method proposed by Demirjian et al. (1973): stage 1 (crown formation: Demirjian stages A, B, C and D); stage 2 (root formation: Demirjian stages E, F, and G), and stage 3 (complete formation: Demirjian stage H).

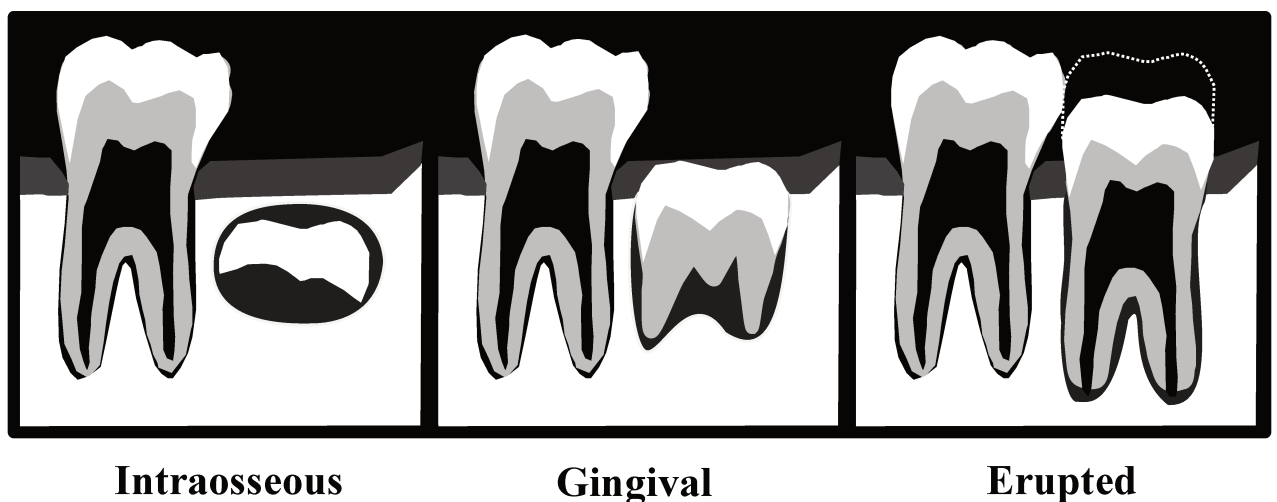


Figure 2. Schematic drawing showing the classification for teeth eruption according to a modification of the method proposed by Olze et al. (2007) (figure 2): Intraosseous (representing Olze stage A), gingival (representing Olze stage B) and erupted (representing Olze stages C and D).

Statistical analysis

For statistical analysis was used the SPSS software v22.0 (IBM SPSS Statistics for Windows, IBM Corp., Armonk, NY, USA). Mean, standard deviation, maximum and minimum age for each developmental and eruption stages are presented. Comparisons of the mean ages between the sides with and without CLP were tested by student's t-test for each stage and dental group. Interexaminer agreement was calculated by weighted-Kappa test. A significance level of 5% was adopted.

Results

Panoramic radiographs of 364 patients (226 men and 138 women; mean age 12.2 ± 3.64 years old) were analyzed. Pre-incisive foramen and transforamen clefts were present in 124 and 240 patients, respectively. No cases of post-incisive foramen CLP were registered. The sample consisted of 11.223 teeth. These were classified according to their dental group (central incisors, lateral incisors, canines, premolars and molars) and evaluated according to their developmental (stages 1, 2 and 3) and eruption (intraosseous, gingival and erupted) stages. Mean, standard deviation, and maximum and minimum ages for each dental group and according to the developmental and eruption stages are shown in tables 1-8. Results for males and females, as well as upper and lower teeth are presented separately.

There were no statistically significant differences between the CLP side and the non-CLP side for the stages of dental development or eruption ($p > 0.05$). Mean interobserver agreement for dental formation and eruption were 0.751 (ranging from 0.634 to 0.766) and 0.891 (ranging from 0.812 to 0.876), respectively

Table 1. Mean, standard deviation, minimum and maximum ages, for each dental group and according to the developmental stages, for upper teeth among male CLP patients.

Dental Group	Developmental stage	CLP side			Non-CLP side		
		n	Mean age (SD)	Min-Max	n	Mean age (SD)	Min-Max
Central incisors	1	5	8.2 (2.8)	5.5-11.1	0	-	-
	2	65	8.4 (1.9)	5.1-16.2	30	7.9 (1.4)	6.4-13
	3	208	13.9 (2.9)	8.2-18.8	129	13.3 (3.2)	7.2-18.8
Lateral incisors	1	3	8.5 (2.3)	6.8-11.1	0	-	-
	2	36	10 (2.7)	6.2-17.5	31	8.2 (1.5)	6.4-13
	3	38	14.2 (2.6)	9.4-18.8	108	13.3 (3.2)	7.2-18.8
Canines	1	25	6.7 (0.8)	5.1-8	10	6.9 (0.6)	6.2-8.2
	2	157	10.8 (2.1)	7-17.5	87	10.14 (1.8)	7.0-16.2
	3	107	16.1 (1.9)	12.1-18.8	64	16.0 (2.2)	10.0-18.8
1st premolars	1	46	7.3 (1.0)	5.1-9.1	19	7.2 (0.6)	6.2-8.2
	2	132	11.3 (1.9)	8-9.5	77	10.3 (1.5)	7.0-13.0
	3	106	16.15 (1.9)	12.1-18.8	64	15.9 (2.1)	12.1-18.8
2nd premolars	1	34	7.2 (0.9)	5.1-9.2	15	7.1 (0.5)	6.2-8.2
	2	112	11.3 (1.9)	8.0-17.5	71	10.3 (1.5)	7.0-14.0
	3	89	16.1 (1.9)	12.1-18.8	61	15.9 (2.1)	12.1-18.8
1st molars	1	0	-	-	0	-	-
	2	70	8.1 (1.8)	5.1-16.2	36	7.9 (1.2)	6.2-12.1
	3	221	13.8 (2.9)	9.0-18.8	124	13.5 (3.1)	8.0-18.8
2nd molars	1	65	7.9 (1.4)	5.1-10.2	28	7.8 (1.1)	6.2-10.2
	2	153	12.3 (2.3)	7.7-18.6	82	11.1 (1.9)	7-16.2
	3	71	16.9 (1.6)	13-18.8	50	16.6 (1.9)	10-18.8

Table 2. Mean, standard deviation, minimum and maximum ages, for each dental group and according to the developmental stages, for lower teeth among male CLP patients.

Dental Group	Developmental stage	CLP side			Non-CLP side		
		n	Mean age (SD)	Min-Max	n	Mean age (SD)	Min-Max
Central incisors	1	0	-	-	0	-	-
	2	39	7.1 (0.9)	5.1-8.8	20	7.3 (0.6)	6.2-8.8
	3	249	13.2 (3.2)	6.5-18.8	139	13.0 (3.3)	6.5-18.8
Lateral incisors	1	0	-	-	0	-	-
	2	52	7.5 (1.0)	5.1- 10.0	30	7.7 (1.0)	6.2-11.0
	3	237	13.5 (3.0)	7.2-18.8	132	13.3 (3.2)	7.2-18.8
Canines	1	23	6.5 (0.8)	5.1-8.0	11	7.9 (1.2)	6.4-10.1
	2	138	10.3 (1.8)	7.0-17.5	81	10.0 (1.6)	7.0-14.0
	3	128	15.7 (2.1)	11.2-18.8	68	15.8 (2.1)	11.2-18.8
1st premolars	1	30	6.9 (1.0)	5.1-9.0	14	7.1 (0.6)	6.2-7.5
	2	129	10.4 (1.9)	7.0-17.5	77	10.0 (1.5)	7.0-13.0
	3	128	15.6 (2.1)	11.2-18.8	71	15.7 (2.2)	11.2-18.8
2nd premolars	1	36	7.2 (1.2)	5.1-10.1	16	7.4 (1.1)	6.2-10.1
	2	133	10.8 (1.9)	7.0-17.5	81	10.3 (1.7)	7.0-14.0
	3	104	16.0 (1.9)	12.1-18.8	59	16.1 (2.1)	9.3-18.8
1st molars	1	1	7.7 (0.0)	7.7-7.7	0	-	-
	2	62	7.9 (1.9)	5.1-16.2	36	7.9 (1.2)	6.2-12.1
	3	226	13.6 (3.0)	8.0-18.8	125	13.5 (3.1)	7.8-18.8
2nd molars	1	60	7.7 (1.2)	5.1-10.2	34	7.8 (1.0)	6.2-10.2
	2	139	11.7 (1.9)	7.0-17.5	76	11.3 (1.6)	7.0-16.2
	3	90	16.6 (1.7)	9.0-18.8	51	16.7 (1.6)	13.0-18.8

Table 3. Mean, standard deviation, minimum and maximum ages, for each dental group and according to the developmental stages, for upper teeth among female CLP patients.

Dental Group	Developmental stage	Cleft side			Noncleft side		
		n	Mean age (SD)	Min-Max	n	Mean age (SD)	Min-Max
Central incisors	1	0	-	-	0	-	-
	2	37	8.1 (2.1)	6.0-16.5	23	8.1 (1.9)	6.4-15.6
	3	120	13.8 (3.2)	7.4-18.8	80	13.3 (3.4)	6.0-18.8
Lateral incisors	1	0	-	-	0	-	-
	2	16	8.5 (1.9)	6.4-15.0	21	8.2 (1.8)	6.0-15.6
	3	37	14.4 (2.8)	9.7-18.6	54	13.7 (3.1)	8.0-18.8
Canines	1	10	6.6 (0.5)	6.0-7.7	2	6.5 (0.21)	6.4-6.7
	2	83	10.0 (2.1)	6.8-15.6	54	9.3 (2.0)	6.0-15.6
	3	74	16.1 (2.0)	10.1-18.8	48	15.6 (2.1)	12.0-18.8
1st premolars	1	23	7.2 (0.7)	6.0-8.5	14	7.2 (0.6)	6.0-8.5
	2	72	10.7 (2.0)	6.8-16.6	42	10.0 (1.8)	7.3-15.6
	3	69	16.2 (1.9)	10.1-18.8	47	15.6 (2.2)	9.0-18.8
2nd premolars	1	21	7.3 (0.9)	6.0-10.2	12	7.3 (0.6)	6.0-8.5
	2	60	10.7 (1.9)	8.0-16.6	39	10.1 (1.9)	7.3-15.6
	3	57	16.4 (1.6)	13.0-18.8	42	15.9 (1.8)	13.0-18.8
1st molars	1	3	7.1 (0.6)	6.8-7.9	1	8.0 (0.0)	8.0-8.0
	2	40	8.5 (2.5)	6.0-15.6	25	7.8 (1.7)	6.0-15.6
	3	127	13.9 (3.2)	8.0-18.8	78	13.6 (3.1)	7.4-18.8
2nd molars	1	35	7.8 (1.5)	6.0-15.0	19	8.1 (2.2)	6.4-16.7
	2	85	11.9 (2.4)	8.0-17.6	51	10.8 (2.3)	6.0-15.6
	3	46	17.2 (1.2)	14.0-18.8	34	16.4 (1.8)	11.0-18.8

Table 4. Mean, standard deviation, minimum and maximum ages, for each dental group and according to the developmental stages, for lower teeth among female CLP patients.

Dental Group	Developmental stage	Cleft side			Noncleft side		
		n	Mean age (SD)	Min-Max	n	Mean age (SD)	Min-Max
Central incisors	1	0	-	-	1	9.2 (0.0)	9.2-9.2
	2	18	7.2 (0.7)	6.0-8.5	13	7.5 (0.5)	6.4-8.5
	3	148	13.3 (3.5)	6.7-18.8	92	12.7 (3.6)	6.0-18.8
Lateral incisors	1	0	-	-	1	9.2 (0.0)	9.2-9.2
	2	29	7.5 (0.7)	6.0-9.0	20	7.6 (0.7)	6.4-9.0
	3	137	13.7 (3.3)	7.3-18.8	84	13.1 (3.4)	6.0-18.8
Canines	1	11	7.3 (1.4)	6.0-10.2	3	6.7 (0.4)	6.4-7.2
	2	65	9.3 (1.7)	6.8-15.6	49	9.0 (1.9)	6.0-15.6
	3	94	15.5 (2.3)	10.1-18.8	52	15.2 (2.3)	10.1-18.8
1st premolars	1	18	7.4 (1.1)	6.0-10.2	12	6.9 (0.6)	6.0-8.0
	2	65	9.9 (1.8)	7.0-15.6	46	9.8 (1.9)	7.3-15.6
	3	85	15.8 (2.2)	10.1-18.8	45	15.7 (2.1)	12.1-18.8
2nd premolars	1	20	7.5 (1.1)	6.0-10.2	14	7.0 (0.6)	6.0-8.0
	2	68	10.4 (1.9)	7.3-15.6	45	10.1 (2.0)	7.3-15.6
	3	72	16.4 (1.7)	12.1-18.8	41	15.9 (1.9)	12.1-18.8
1st molars	1	0	-	-	0	-	-
	2	30	7.7 (1.6)	6.0-15.6	24	7.7 (1.8)	6.0-15.6
	3	139	13.7 (3.3)	7.3-18.8	80	13.3 (3.2)	7.4-18.8
2nd molars	1	26	7.8 (2.2)	6.0-17.8	20	7.4 (0.9)	6.0-10.2
	2	82	11.0 (2.0)	7.4-15.6	51	11.0 (2.1)	7.4-15.6
	3	62	16.8 (1.4)	14.0-18.8	33	16.6 (1.6)	14.0-18.8

Table 5. Mean, standard deviation, minimum and maximum ages, for each dental group and according to the eruption stages, for upper teeth among male CLP patients

Dental Group	Eruption stage	CLP side			Non-CLP side		
		n	Mean age (SD)	Min-Max	n	Mean age (SD)	Min-Max
Central incisors	Intraosseous	5	7.2 (1.0)	5.5-8.0	2	7.2 (0.0)	7.2-7.3
	Gingival	10	7.4 (1.5)	5.5-10.2	4	7.1 (0.3)	6.8-7.7
	Erupted	262	12.8 (3.5)	5.1-18.8	153	12.5 (3.5)	6.4-18.8
Lateral incisors	Intraosseous	13	8.9 (1.3)	6.8-11.1	4	7.2 (0.2)	7.0-7.6
	Gingival	20	11 (3.2)	6.2-17.5	10	7.8 (1.1)	6.4-10.0
	Erupted	40	13.3 (3.2)	7.5-18.8	124	12.7 (3.4)	6.5-18.8
Canines	Intraosseous	141	9.6 (2.3)	5.1-17.5	77	9.2 (1.6)	6.2-13.0
	Gingival	21	11.9 (1.3)	9.2-14.0	15	11.6 (1.1)	9.2-13.0
	Erupted	122	15.7 (2.1)	11.1-18.8	69	15.8 (2.2)	11.2-18.8
1st premolars	Intraosseous	143	8.4 (1.9)	5.1-16.2	53	8.7 (1.6)	6.2-13.0
	Gingival	20	10.8 (3.4)	6.0-17.5	9	9.9 (1.2)	7.7-12.1
	Erupted	167	14.6 (2.6)	8.0-18.8	98	14.2 (2.9)	8.0-18.8
2nd premolars	Intraosseous	108	9.6 (2.2)	5.1-17.50	70	9.3 (1.7)	6.2-13.0
	Gingival	3	11.0 (1.0)	10.0-12.1	3	10.7 (0.6)	10.0-11.2
	Erupted	124	15.1 (2.3)	9.9-18.8	74	15.2 (2.4)	9.3-18.8
1st molars	Intraosseous	0	-	-	0	-	-
	Gingival	4	6.3 (1.4)	5.1-7.9	1	7.3 (0.0)	7.3-7.3
	Erupted	287	12.5 (3.6)	5.5-18.8	159	12.2 (3.6)	6.2-18.8
2nd molars	Intraosseous	141	9.9 (2.3)	5.1-18.2	87	9.6 (1.8)	6.2-13.0
	Gingival	27	11.1 (2.9)	5.5-16.2	7	10.7 (3.1)	7.2-16.2
	Erupted	119	15.7 (2.1)	11.0-18.8	66	15.7 (2.3)	8.0-18.8

Table 6. Mean, standard deviation, minimum and maximum ages, for each dental group and according to the eruption stages, for lower teeth among male CLP patients.

Dental Group	Eruption stage	CLP side			Non-CLP side		
		n	Mean age (SD)	Min-Max	n	Mean age (SD)	Min-Max
Central incisors	Intraosseous	0	-	-	0	-	-
	Gingival	1	7.3 (0.0)	7.3-7.3	0	-	-
	Erupted	287	12.4 (3.6)	5.1-18.8	159	12.2 (3.6)	6.2-18.8
Lateral incisors	Intraosseous	1	5.1 (0.0)	5.1-5.1	2	9.2 (2.8)	7.2-11.2
	Gingival	9	7.3 (1.3)	5.1-10.0	5	7.0 (0.4)	6.4-7.5
	Erupted	279	12.6 (3.5)	5.5-18.8	155	12.5 (3.5)	6.2-18.8
Canines	Intraosseous	85	8.4 (1.6)	5.1-11.5	55	8.6 (1.5)	6.2-11.5
	Gingival	25	10.9 (2.1)	8.2-16.2	12	10.4 (1.4)	8.0-12.2
	Erupted	179	14.5 (2.7)	8.0-18.8	94	14.6 (2.8)	9.2-18.8
1st premolars	Intraosseous	128	8.4 (1.9)	5.1-16.2	59	8.9 (1.7)	6.2-13.0
	Gingival	16	10.6 (2.9)	7.6-17.5	5	9.7 (1.5)	7.2-11.3
	Erupted	173	14.5 (2.7)	8.2-18.8	98	14.4 (2.9)	9.2-18.8
2nd premolars	Intraosseous	132	9.5 (2.2)	5.1-17.50	77	9.3 (1.7)	6.2-13.0
	Gingival	5	10.8 (2.1)	7.9-13.0	68	9.2 (1.6)	6.2-13.0
	Erupted	136	15.1 (2.3)	8.2-18.8	78	15.1 (2.6)	7.2-18.8
1st molars	Intraosseous	1	10.1 (0.0)	10.1-10.1	0	-	-
	Gingival	2	7.5 (3.4)	5.1-10.0	0	-	-
	Erupted	286	12.4 (3.6)	5.1-18.8	161	12.2 (3.6)	6.2-18.8
2nd molars	Intraosseous	121	9.5 (2.2)	5.1-17.5	92	8.8 (1.6)	6.2-13.0
	Gingival	29	10.4 (2.1)	7.2-14.0	19	10.3 (1.9)	7.2-13.0
	Erupted	138	15.4 (2.3)	7.9-18.8	75	15.5 (2.3)	9.9-18.8

Table 7. Mean, standard deviation, minimum and maximum ages, for each dental group and according to the eruption stages, for upper teeth among female CLP patients.

Dental Group	Eruption stage	CLP side			Non-CLP side		
		n	Mean age (SD)	Min-Max	n	Mean age (SD)	Min-Max
Central incisors	Intraosseous	2	9.9 (0.1)	9.8-10.0	0	-	-
	Gingival	7	11.3 (5.0)	6.8-17.8	2	6.8 (0.5)	6.4-7.2
	Erupted	148	12.6 (3.7)	6.0-18.8	101	12.3 (3.7)	6.0-18.8
Lateral incisors	Intraosseous	9	9.0 (1.5)	7.3-12.1	-	-	-
	Gingival	7	9.9 (2.0)	6.8-13.0	9	7.5 (0.7)	6.0-7.0
	Erupted	35	14.1 (3.6)	6.4-18.6	66	12.8 (3.5)	7.3-18.8
Canines	Intraosseous	71	9.0 (1.8)	6.0-15.6	41	8.5 (1.7)	6.0-15.6
	Gingival	10	10.9 (2.7)	6.0-14.0	7	10.8 (1.9)	8.0-13.0
	Erupted	77	15.9 (2.3)	7.5-18.8	55	15.1 (2.4)	9.2-18.8
1st premolars	Intraosseous	55	8.9 (1.9)	6.0-15.6	35	8.3 (1.6)	6.0-15.6
	Gingival	11	8.8 (1.8)	6.0-11.5	5	9.3 (1.3)	8.0-11.4
	Erupted	97	15.0 (2.7)	8.0-18.8	63	14.6 (2.6)	9.2-18.8
2nd premolars	Intraosseous	59	9.2 (1.9)	6.0-15.6	41	8.9 (1.8)	6.0-15.6
	Gingival	5	9.2 (2.7)	6.0-13.5	2	11.5 (2.0)	10.1-13.0
	Erupted	74	15.5 (2.4)	8.0-18.8	50	15.2 (2.4)	8.0-18.8
1st molars	Intraosseous	1	8.0 (0.0)	8.0-8.0	0	-	-
	Gingival	3	9.2 (4.1)	6.8-14.0	0	-	-
	Erupted	166	12.6 (3.8)	6.0-18.8	104	12.2 (3.8)	6.0-18.8
2nd molars	Intraosseous	77	9.2 (1.9)	6.0-15.6	50	9.1 (1.9)	6.0-15.6
	Gingival	14	11.6 (2.9)	6.9-17.6	8	10.5 (2.7)	6.9-14.0
	Erupted	75	16.0 (2.1)	9.2-18.8	46	15.7 (2.0)	12.1-18.8

Table 8. Mean, standard deviation, minimum and maximum ages, for each dental group and according to the eruption stages, for lower teeth among female CLP patients.

Dental Group	Eruption stage	CLP side			Non-CLP side		
		n	Mean age (SD)	Min-Max	n	Mean age (SD)	Min-Max
Central incisors	Intraosseous	-	-	-	0	-	-
	Gingival	-	-	-	-	-	-
	Erupted	167	12.7 (3.8)	6.0-18.8	106	12.0 (3.8)	6.0-18.8
Lateral incisors	Intraosseous	-	-	-	-	-	-
	Gingival	2	6.8 (0.0)	6.8-6.8	1	8.0 (0.0)	8.0-8.0
	Erupted	165	12.7 (3.8)	6.0-18.8	105	12.0 (3.8)	6.0-18.8
Canines	Intraosseous	33	8.2 (1.9)	6.4-15.6	29	8.0 (1.7)	6.0-15.6
	Gingival	16	8.7 (1.3)	6.0-10.2	11	9.3 (1.4)	7.9-13.0
	Erupted	121	14.3 (3.0)	8.0-18.8	64	14.4 (2.8)	8.0-18.8
1st premolars	Intraosseous	54	8.7 (1.6)	6.4-15.6	37	8.4 (1.7)	6.0-15.6
	Gingival	11	8.4 (1.4)	6.0-10.2	8	9.1 (1.9)	7.5-13.0
	Erupted	103	15.1 (2.5)	9.8-18.8	58	14.8 (2.5)	9.8-18.8
2nd premolars	Intraosseous	63	9.2 (1.8)	6.4-15.6	48	8.7 (1.8)	6.0-15.6
	Gingival	7	8.3 (1.7)	6.0-10.2	1	8.3 (0.0)	8.3-8.3
	Erupted	90	15.6 (2.3)	11.0-18.8	51	15.2 (2.3)	10.1-18.8
1st molars	Intraosseous	-	-	-	0	-	-
	Gingival	-	-	-	0	-	-
	Erupted	169	12.6 (3.8)	6.0-18.8	104	12.2 (3.8)	6.0-18.8
2nd molars	Intraosseous	87	8.5 (2.0)	6.0-17.8	45	8.6 (1.8)	6.0-15.6
	Gingival	21	10.4 (1.6)	7.8-14.0	10	10.5 (1.7)	7.8-12.3
	Erupted	88	15.8 (2.1)	11.2-18.8	48	15.5 (2.1)	12.1-18.8

Discussion

Individuals with CLP may often have delayed dental development and consequently later eruption when compared to individuals without CLP (Ranta, 1986; Harris & Hullings; Poyry, 1989; Van Dyck et al., 2019). Mean ages for tooth eruption among patients without CLP from a previous study (Souza-Freitas et al., 1991) were lower than those found for the patients with CLP in the present study. This deference was even higher for the teeth closest to the CLP.

This study focused on the comparison of dental development and eruption of teeth ipsilateral and contralateral to the fissure in individuals with CLP. No statistically significant differences were observed between the sides, for males and females, and for upper and lower teeth. Previous studies have reported that teeth adjacent to the cleft have a slight delay at early stages of dental development when compared to the contralateral side (Ranta, 1972; Solis et al., 1998). However, it is hypothesized that during the course of dental maturation, these teeth may recover the time course of their development and compensate for initial delay (Tan et al., 2017).

Dental formation in individuals with CLP begins simultaneously bilaterally, but asymmetrical development can occur in teeth adjacent to the fissure (Duque et al., 2004). In the present study, teeth ipsilateral to the CLP presented symmetrical formation when compared to the contralateral side, indicating that individuals with CLP have a normal genetic growth potential. Developmental and eruption delays have been related to genetic factors, inadequate nutrition, environmental factors, and lack of bone support in the jaw (Peterka et al., 1993; Solis et al., 1998; Duque et al., 2004). The sample of the present study is derived from a reference hospital focused on the treatment of patients with craniofacial anomalies, particularly CLP, providing multidisciplinary care from the earliest months of patients' lives. Therefore, we may hypothesize that early care, given the particularities of each cleft, may enable symmetrical dental development.

It has been suggested that the Epidermal Growth Factor (EGF) contributes to the fusion of facial prominences and growth of the primary palate (Falagan-lotsch et al., 2015) and the Transforming Growth Factor (TGF) is involved in the formation of secondary palate and tooth development (Van Dyck et al., 2019). Therefore, changes in the expression of these mediators that affect the proliferation of epithelial cells may be related to the development of CLP and influence the migration of neural crest cells during the early embryonic stages, directly interfering with dental development in patients with CLP (Van Dyck et al., 2019; Falagan-

lotsch et al., 2015). The possible effect of EGF and TGF on both CLP formation and dental development justifies the inclusion of lower teeth in this study, since abnormal production of those proteins could influence odontogenesis on both dental arches.

Knowledge of tooth formation and eruption in individuals with CLP is of paramount importance due to the frequent presence of maxillary atresia and consequent need for orthodontic treatment (Poyry et al., 1989; Carrara et al., 2004; Lewis et al., 2017). In addition, understanding the chronology of dental development and eruption is relevant to planning and clinical treatment, and may help to determine the appropriate time to begin orthodontic treatment in CLP individuals.

Conclusion

It can be concluded that the chronology of dental development and eruption in individuals with CLP do not present significant differences between the side of the cleft and the contralateral side.

Acknowledgements

This study was financed by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Finance Code 001. The authors deny any conflicts of interest.

References

- 1- Carrara CF, Lima JE, Carrara CE, Vono BG (2004) Chronology and sequence of the permanent teeth in patients with complete unilateral cleft lip and palate. *Cleft Palate-Craniofac J* 41(6): 642-645.
- 2- Costa RR, Takeshita WM, Farah GJ (2013) Levantamento epidemiológico de fissuras labiopalatais no município de Maringá e região. *Revista Da Associacao Paulista de Cirurgioes Dentistas*: 67(1): 40–44.
- 3- Demirjian A, Goldstein H, Tanner JM (1973) New system of dental age assessment. *Hum Biol* 45: 211-227.
- 4- Duque C, Dalben Gda S, Aranha AM, Carrara CF, Gomide MR, Costa B (2004) Chronology of deciduous teeth eruption in children with cleft lip and palate. *Cleft Palate Craniofac J* 41(3): 285–289.

- 5- Falagan-Lotsch P, Lopes T S, K  chler E C, Tannure P N, de Castro Costa M, de Fonte da Amorim L M, Granjeiro J M (2015) The functional EGF+61 polymorphism and nonsyndromic oral clefts susceptibility in a Brazilian population. *Journal of Applied Oral Science* 23(4):390–396.
- 6- Harris EF, Hullings JG (1990) Delayed dental development in children with isolated cleft lip and palate. *Archives of Oral Biology* 35(6): 469–473.
- 7- Kuijpers MA, Pazera A, Admiraal RJ, Berge SJ, Vissink A and Pazera P (2014) Incidental findings on cone beam computed tomography scans in cleft lip and palate patients. *Clin Oral Investig* 18: 1237-44.
- 8- Lewis CW, Jacob LS, Lehmann CU (2017) The primary care pediatrician and the care of children with cleft lip and/or cleft palate. *Pediatrics* 139(5).
- 9- Mossey PA, Little J, Munger RG, Dixon MJ, Shaw WC (2009) Cleft lip and palate. *Lancet* 374: 1773-1785.
- 10- Olze A, Niekerk PV, Ishikawa T, Zhu BL (2007) Comparative study on the effect of ethnicity on wisdom tooth eruption. *Int J Legal Med* 121:445-8.
- 11- Peterka M, Tvrdek M, Mullerova Z (1993) Tooth eruption in patients with cleft lip and palate. *Acta Chir Plast* 35: 154–158.
- 12- P  yry M, Nyström M, Ranta R (1989) Tooth development in children with cleft lip and palate: A longitudinal study from birth to adolescence. *Eur J Orthod* 11(2): 125-30.
- 13- Ranta, R (1972) A comparative study of tooth formation in the permanent dentition of Finnish children with cleft lip and palate: an orthopantomographic study. *Proc Finn Dent Soc* 68 (2): 58–66.
- 14- Ranta R (1986) A review of tooth formation in children with cleft lip/palate. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 90:11-18.
- 15- Solis A, Figueroa AA, Cohen M, Polley JW, Evans CA (1998). Maxillary dental development in complete unilateral alveolar clefts. *Cleft Palate Craniofac J* 35(4): 320–328.
- 16- Souza-Freitas JA, Lopes ES, Damante JH (1991) Cronologia de mineraliza  o e de erup  o dos dentes permanentes. *Ver. Bras. Odont.* 48: 2-7.
- 17- Sperber GH (2002) Craniofacial embryogenesis: normal developmental mechanisms. In: Mooney MP, Siegel MI, editors. *Understanding craniofacial anomalies: The etiopathogenesis of craniosynostoses and facial clefting*. New York: Wiley-Liss Inc. p. 31-59.
- 18- Spina V (1973) A proposed modification for the classification of the cleft lip and cleft palate. *Cleft Palate J* 10:251-2

- 19- Tan ELY, Kuek MC, Wong HC, Yow M (2017). Longitudinal dental maturation of children with complete unilateral cleft lip and palate: A case-control cohort study. *Orthodontics and Craniofacial Res* 20(4):189–195.
- 20- Van Dyck J, Cadenas de Llano-Pérula M, Willems G, Verdonck, A (2019) Dental development in cleft lip and palate patients: A systematic review. *Forensic Science International* 300: 63–74.

2.2 Título do artigo

Esse artigo será submetido à apreciação, visando a publicação, ao periódico “Clinical Oral Investigations”, considerado Qualis A1 pela CAPES. A estruturação do artigo baseou-se nas “Instruções aos autores” preconizadas pela editora do periódico.

Detection of the gubernacular canal in non-syndromic patients with cleft lip and palate

Short title: **Gubernacular canal in non – syndromic patients with cleft lip and palate**

Original Article

Corresponding author: Maria Clara Rodrigues Pinheiro
Division of Oral Radiology, Department of Oral Diagnosis
Piracicaba Dental School, University of Campinas
Av. Limeira, 901, PO Box 52; 13414-903
Piracicaba-SP, Brazil
Phone/Fax: + 55 (91) 981898910
E-mail: mariaclararpinheiro@hotmail.com

ABSTRACT

Objectives: To evaluate the imaging characteristics of gubernacular canals (GC) on cone beam computed tomography (CBCT) images of individuals with cleft lip and palate (CLP).

Methods: CBCT exams of unerupted teeth (n=509) were assessed regarding the detection of GC and the location of its opening in the alveolar ridge. GC detection rates and its opening were compared among tooth groups and between teeth ipsilateral and contralateral to the CLP.

Results: The detection rate of GC was higher in the anterior mandible (100%), followed by the upper molars (93.1%), and the lower molars (89.8%). The anterior maxilla showed a significantly lower detection rate of the GC (55.8%). There were no statistically significant differences between the teeth in the CLP and in the non-CLP sides. The most common opening site of the GC was the lingual aspect of the alveolar ridge for the lower anterior teeth and premolars. For the molars, the opening occurred mostly in the central region of the ridge. For the teeth closest to the cleft region, there was an even distribution of the opening in the lingual and central regions of the alveolar process.

Conclusions: Upper anterior teeth and premolars, which are closer to the cleft, present lower detection of the GC. Additionally, for the maxillary anterior teeth, GC present higher variability of the location of its opening in the alveolar crest.

Clinical Relevance: Since the presentation of GC may indicate abnormal eruption status, its observation may contribute to decision-making in treatment planning for CLP patients.

Key-words: Cone-beam Computed Tomography. Cleft Lip and Palate. Tooth Eruption. Tooth Unerupted.

Introduction

The cleft lip and palate (CLP) is considered the most common facial congenital malformation in humans, affecting the development of the middle third of the face. Its etiology is considered complex and multifactorial, but it is believed that its development may be influenced by genetic, drug, environmental and geographic factors (Bezerra et al., 2019).

The CLP is established at the end of the 6th week of intrauterine life, when the maxillary processes fuse, leading to the formation of the upper lip and premaxilla (Mossey et al., 2009). Previously to the completion of the development of these processes, there is a peak of cell division in the lateral nasal process that is associated with higher susceptibility to teratogenesis. Any disorder at this stage of growth can lead to failure of the fusion process (Sperber, 2002) and result in such malformations (Marazita and Mooney, 2004; Mossey et al., 2009). These can further be subdivided according to the anatomical structures to which they are involved. The most commonly observed clefts in these individuals are the incisive pre-foramen clefts and incisive trans-foramen clefts (Spina, 1973).

Individuals with CLP have a three-fold higher prevalence of incidental findings (e.g. – tooth agenesis, supernumerary and impacted teeth), probably due to the large number of variations they may present in the middle third of the face (Kuijpers et al., 2014). Patients with CLP may have a delay in the development of permanent teeth of approximately 6 months in comparison to non-cleft individuals, especially in the anterior maxillary teeth and premolars (Ranta, 1986). Due to this late formation of the permanent teeth, the eruption process may also be delayed.

Dental eruption is defined as the movement of a tooth from its place of development within the alveolar process to its functional position in the oral cavity (Marks and Schroeder, 1996). It is suggested that the gubernaculum dentis, an anatomical structure that extends from the dental follicle to the gingival lamina propria in the suprajacent alveolar ridge, plays an important role in the eruption of permanent teeth, determining the position and trajectory of dental germs in this process (Oda et al., 2016; Cahill, 1971). The gubernaculum dentis is composed of the gubernacular cord, a connective tissue structure with longitudinal fibers interspersed with epithelial cells, and the gubernacular canal (GC), which consists of the surrounding bone canal containing the gubernacular cord.

On imaging examinations, the GC are visualized as radiolucent/hypodense canals, with corticated borders, associated with the dental follicle space of non-erupted teeth, and is usually

located in the lingual region of the respective deciduous predecessors. Nishida et al. (2015) compared GC detection in panoramic radiographs and cone beam computed tomography (CBCT) examinations. The detection rates of GC found in panoramic radiographs were low and considered challenging, given the difficulty of viewing these radiolucent structures with a diameter of only about 1 to 3 mm in overlapping two-dimensional images. In contrast, with of CBCT, the detection rates of GC were higher when compared to panoramic radiographs (Nishida et al.,2015).

Previous findings demonstrate that the presence of the GC and certain aspects of its presentation on CBCT images may be related to abnormal eruption processes and may contribute to establishing the appropriate time for the clinical/orthodontic intervention (Gaêta-Araujo et al., 2018). Therefore, the aim of this study was to evaluate the presence of the gubernacular canal and its opening in the alveolar ridge in individuals with cleft lip and palate, observed in CBCT examinations.

Materials and Methods

This was a retrospective cross-sectional study, based on CBCT exams of non-syndromic CLP patients performed between March of 2011 and April of 2019 for different diagnostic purposes, retrieved from institutional image databank. All scans were acquired with i-Cat Next Generation CBCT scanner (Image Sciences International Hatfield, USA), following the principles of radioprotection to minimize the dose to the patient.

Sample selection and image analysis

CBCT exams were screened for the presence of unerupted teeth. The sample consisted of all unerupted teeth within the field of view. Teeth in advanced eruption stage (i.e., crown beyond the level of the alveolar crest) were excluded. teeth associated/adjacent to bone lesions, and those partially imaged or presenting image artifacts precluding their correct evaluation were also excluded. The images were analyzed by a trained and calibrated specialist in Oral and Maxillofacial Radiology, using I-CAT Vision software (Imaging Sciences International, Hatfield, USA) in a suitable environment for image evaluation, on a high-resolution monitor. All exams were classified according to the patient's age, sex and type of CLP (unilateral or bilateral; pre-incisive foramen, post-incisive foramen, or transforamen). Teeth were classified into six dental groups: upper anterior, premolars and molars, and lower anterior, premolars and molars. Teeth were also classified into CLP side (ipsilateral to the cleft) and non-CLP side (contralateral to the cleft). In case of bilateral CLP, teeth were classified as CLP side. The presence of GC was evaluated and, when present, the location of its opening in the alveolar ridge was registered.

Statistical analysis

For statistical analysis was used the SPSS software v22.0 (IBM SPSS Statistics for Windows, IBM Corp., Armonk, NY, USA). Data was descriptively displayed regarding the detection rate and compared between CLP types by the chi-square test. GC detection and opening in the alveolar ridge was compared among the different dental groups by the Kruskal-Wallis with Dunn post-hoc test. A significance level of 5% was adopted.

Results

CBCT scans of 59 patients were included (33 males and 26 females). Ages ranged between 5 and 28 years (mean age 10 ± 2.94 years). Three teeth (lateral incisors) were further

excluded due to an unusual position within the cleft, making it impossible to evaluate the presence of the GC. Therefore, the sample consisted of 506 teeth, of which 421 were from patients with transforamen CLP and 85 from patients with pre-incisive foramen CLP. No cases of post-incisive foramen CLP were registered. Bilateral CLP was observed in 20 cases.

Distribution of teeth among the dental groups were as follows: upper anterior (n = 77; 3 central incisors, 8 lateral incisors and 66 canines), upper premolar (n = 122; 60 first premolars and 62 second premolars), upper molar (n = 102; 45 second molars and 57 third molars), lower anterior (n = 24; 24 canines), lower premolar (n = 83; 39 first premolars and 44 second premolars) and lower molars (n = 98; 47 second molars and 51 third molars).

Table 1 shows the distribution of the sample according to the GC detection, for teeth located in the CLP and non-CLP sides, in patients with pre-incisive foramen and transforamen CLP. Similar detection rate of GC was observed in patients with transforamen (74.8%) and pre-incisive foramen CLP (74.1%)($p=0.892$). Regarding the GC detection rate of the teeth located in the CLP side and those located in the non-CLP side, no statistically significant differences were observed ($p=0.226$ and $p=0.283$ for pre-foramen and transforamen, respectively).

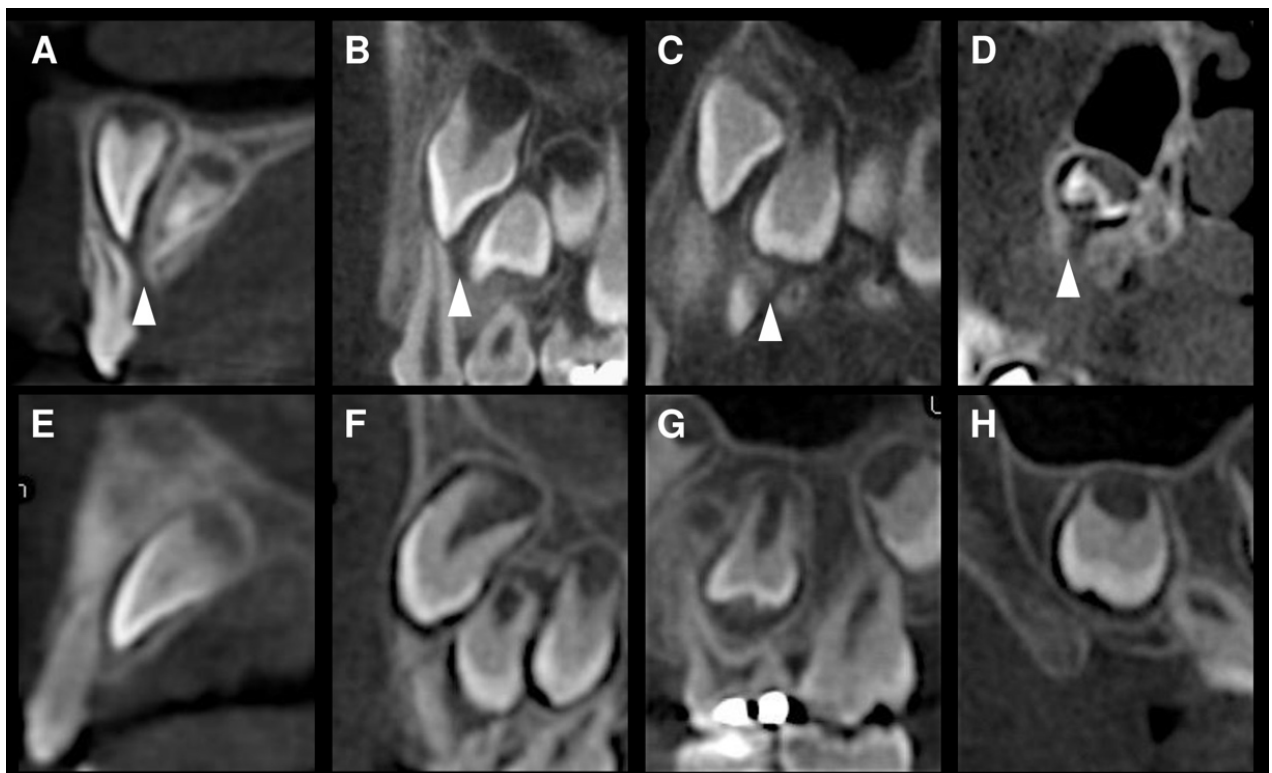


Figure 1. CBCT images showing presence of GC in different dental groups in the maxilla: incisor region (a), canine region (b), premolar region (c), and molar region (d) - arrows indicate the GC opening in the alveolar crest; and GC not detected in incisor region (e), canine region (f) premolar region (g) and molar region (h).

Table 1. Absolute frequency and detection rate of GC according to cleft type, and location of the tooth (CLP and non-CLP sides).

	n GC		Detection rate (%)	p*	
	Not Detected	Detected			
Pre-foramen					
CLP side	0	4	100	} 0.226	
Non-CLP side	22	59	72.8		
TOTAL	22	63	74.1	} 0.892	
Transforamen					
CLP side	26	91	77.8		} 0.283
Non-CLP side	80	224	73.7		
TOTAL	106	315	74.8		

*Chi-square test comparing the detection of GC between cleft variables of type and location of the tooth.

Table 2 shows the detection of GC between the different dental groups (figure 1). Statistically significant differences in GC detection were found, with the highest detection rates in the anterior mandible (100%) and the lowest in the anterior maxillary region (55.8%).

Table 2. Absolute frequency and detection rate of GC according to dental groups.

Dental Group	n GC		Detection rate (%)
	Not Detected	Detected	
Maxillary Anterior ^B	34	43	55.8
Maxillary Premolar ^B	49	73	59.8
Maxillary Molar ^A	7	95	93.1
Mandibular Anterior ^A	0	24	100
Mandibular Premolar ^B	28	55	66.3
Mandibular Molar ^A	10	88	89.8
TOTAL	128	378	74.7

*Different superscript letters indicate statistically significant difference in GC detection rate between dental groups, according to chi-square test.

The presentation of the GC regarding its opening in the alveolar bone crest presented statistically significant differences between the dental groups and are demonstrated in table 3. Its opening location was more common in the lingual aspect of the alveolar crest for the mandibular anterior and premolar teeth, while for both maxillary and mandibular molars, canal opening occurred mostly in the central region of the alveolar bone crest. Two cases in the anterior region of the maxilla, i.e. closer to the cleft region, showed an opening of the GC towards the nasal cavity, which is considered an unusual opening.

Table 3. Absolute and relative frequency of GC opening at the alveolar bone crest, according to dental groups

Dental Group	GC Opening			
	Lingual	Central	Buccal	Unusual*
Maxillary Anterior ^{AC}	18 (41.9%)	19 (44.2%)	5 (11.6%)	2 (2.3%)
Maxillary Premolar ^{AB}	44 (60.3%)	22 (30.1%)	7 (9.5%)	0 (0.0%)
Maxillary Molar ^C	22 (23.2%)	72 (75.8%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)
Mandibular Anterior ^{AB}	19 (79.2%)	3 (12.5%)	2 (8.3%)	0 (0.0%)
Mandibular Premolar ^B	40 (74.1%)	12 (22.2%)	2 (3.7%)	0 (0.0%)
Mandibular Molar ^C	24 (27.3%)	59 (67.0%)	5 (5.7%)	0 (0.0%)
TOTAL	167 (44.2%)	187 (49.5%)	22 (5.8%)	2 (0.5%)

Different superscript letters indicate statistically significant difference between dental groups regarding GC opening (Kruskal-Wallis and Dunn post-hoc test). Values in bold represent the most common opening in the alveolar ridge for each dental group.

* GC opening towards the nasal cavity

Discussion

In the present study, we evaluated GC detection rates among dental groups in order to understand how often it is present in the dentition of patients with CLP, which has not been reported before. The presence of the GC in patients with CLP ranged from 55.8% in the anterior maxilla to 100% in the anterior mandible. GC detection rates reported in a previous study in individuals without CLP ranged from 43.7% to 100% (Nishida et al., 2015). However, in the study by Nishida et al. (2015), the detection rates of GC in the anterior maxillary teeth were greater than 80%. In the present study, the detection rates for the same dental group were considerably low (55.8%) among CLP patients. These low GC detection rates may indicate disruption in gubernacular cord development by CLP mediators and may be associated with changes in the eruptive process of the related tooth (Oda et al., 2016; Gâeta-Araujo et al., 2019).

In previous studies, it has been suggested that the Epidermal Growth Factor (EGF) contributes to the fusion of facial prominences and primary palate growth. Thus, alterations in EGF expression that affect epithelial cell proliferation may be related to the development of CLP (Falagan-lotsch et al., 2015). In addition, mediators that stimulate the formation of clasts for the formation of GC may also be linked to EGF (Consolaro, 2010). Therefore, we suggest that the alteration in EGF expression that contributes to the development of the CLP may be related to the interruption of the formation of the GC, which corroborates the low detection rate of the GC in teeth closer to the CLP region (Consolaro, 2010).

The GC detection rates found in patients with CLP were lower for the upper anterior and premolar teeth, as well as for the lower premolars. The lower detection rate in anterior maxillary teeth adjacent to the fissure and premolars is in agreement with the findings of Ranta (1986), who reported that these dental groups usually exhibit later dental development and the difference may be directly related to the presence of CLP. In the premolar region, the hypodensity corresponding to the periodontal ligament of the deciduous teeth may be indistinguishable from a GC of the permanent successor germ, so which may represent a limitation for GC evaluation in this dental group (Gaêta-Araujo et al., 2019).

In the present study, the types of CLP evaluated did not present a statistically significant difference regarding the detection of GC. However, previous studies have shown that the more anatomical structures are evolved in the CLP, the greater the anatomical variations present in the middle third of the face (Borodkin et al., 2008; Kuijpers et al., 2014). It may be speculated that the early appropriate multidisciplinary follow-up and treatments that these CLP individuals undergo at the hospital since their first months of life may influence overall development of the

jaws and, consequently, the presence of GC may become more similar among individuals with different CLP types.

The opening of the GC was evaluated considering its location in the alveolar crest as: lingual, central or buccal. The most common GC opening in relation to the bone crest was in the lingual aspect for the lower anterior and premolars, while for the molars, the opening occurred more frequently in the central region of the alveolar crest. These findings are similar to those found in the study by Gaêta-Araujo et al. (2019) with non-cleft patients. However, for the upper anterior teeth, closer to the cleft, a more even distribution between the GC opening in the lingual and central regions was found, as well as higher prevalence of openings located buccally. Unusual location (i.e. towards the nasal cavity) was only found in this group. Our hypothesis is that such difference may be related to damage to the dental lamina and disorders caused by the development of the CLP (Pereira et al., 2014).

Patients with CLP are often submitted to different radiographic examinations throughout life for different diagnostic purposes, but the acquisition of panoramic radiographs or CBCTs exclusively for monitoring of dental development chronology or GC characteristics is not indicated. A longitudinal study would allow a better understanding of dental formation, presentation of the GC and the changes to which the GC is subject during tooth development and eruption. However, such longitudinal design is not feasible considering sequential exposure to ionizing radiation.

The findings of the present study on GC presentation in patients with CLP may contribute to the planning of orthodontic treatment, as well as help to understand the role of GC in the eruption process. The lower rates of GC detection in the anterior maxilla found in this study may indicate disruption in gubernacular cord development by CLP mediators (e.g. EGF and TGF- α). This indicates the need for careful assessment when the GC is not detected in future studies, as this may be a strong indication that the corresponding tooth has a delayed eruption. The presence of the GC and its presentation may also contribute to establishing the appropriate moment for a clinical intervention.

Conclusion

Upper anterior teeth, which are closer to the cleft in CLP patients, present a lower detection of the GC. Additionally, for the maxillary anterior teeth, GC present a higher variability of the location of its opening in the alveolar crest.

Acknowledgements

This study was financed by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Finance Code 001. The authors deny any conflicts of interest related to this study.

References

- 1- Bezerra JF, Silva HPVD, Bortolin RH, Luchessi AD, Ururahy MAG, Loureiro MB, Gil-da-Silva-Lopes VL, Almeida MDG, Amaral VSD, Rezende AA (2019) IRF6 polymorphisms in Brazilian patients with non-syndromic cleft lip with or without palate. *Braz J Otorhinolaryngol* S1808–8694(18)30495-6.
- 2- Mossey PA, Little J, Munger RG, Dixon MJ, Shaw WC (2009) Cleft lip and palate. *Lancet* 374:1773–1785.
- 3- Sperber G H (2002) Craniofacial embryogenesis: normal developmental mechanisms. In: Mooney MP, Siegel MI (ed). *Understanding craniofacial anomalies: The etiopathogenesis of craniosynostoses and facial clefting*. New York: Wiley-Liss Inc, pp 31–59.
- 4- Marazita ML, Mooney MP (2004) Current concepts in the embryology and genetics of cleft lip and cleft palate. *Clin Plast Surg* 31:125–140.
- 5- Spina V (1973) A proposed modification for the classification of cleft lip and cleft palate. *Cleft Palate J* 10:251–2.
- 6- Kuijpers MA, Pazera A, Admiraal RJ, Berge SJ, Vissink A and Pazera P (2014) Incidental findings on cone beam computed tomography scans in cleft lip and palate patients. *Clin Oral Investig* 18:1237–44.
- 7- Ranta R (1986) A review of tooth formation in children with cleft lip/palate. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 90:11–18.
- 8- Marks SC Jr, Schroeder HE (1996) Tooth eruption: Theories and facts. *The Anatomical Record* 245:374–393.
- 9- Oda M, Miyamoto I, Nishida I, Tanaka T, Kito S, Seta Y, Yada N, Saeki K, Matsumoto-Takeda S, Wakasugi-Sato N, Habu M, Kodama M, Kokuryo S, Nishimura S, Matsuo K, Tominaga K, Yoshioka I, Maki K, Morimoto Y (2016) A spatial association between

- odontomas and the gubernaculum tracts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 121(1):91–5.
- 10- Cahill DR (1974) Histological changes in the bony crypt and gubernacular canal of erupting permanent premolars during deciduous premolar exfoliation in beagles. *J Dent Res* 53(4):786–91.
 - 11- Nishida I, Oda M, Tanaka T, Kito S, Seta Y, Yada N, Fujita Y, Saeki K, Morikawa K, Matsumoto-Takeda S, Wakasugi-Sato N, Habu M, Kodama M, Miyamoto I, Kokuryo S, Nishimura S, Matsuo K, Tominaga K, Yoshioka I, Maki K, Morimoto Y (2015) Detection and imaging characteristics of the gubernacular tract in children on cone beam and multidetector computed tomography. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 120(2):109–17.
 - 12- Gaêta-Araujo H, da Silva M B, Tirapelli C, Freitas D Q, de Oliveira-Santos C (2019) Detection of the gubernacular canal and its attachment to the dental follicle may indicate an abnormal eruption status. *The Angle Orthodontist* 89(5):781–787.
 - 13- Falagan-Lotsch P, Lopes T S, Kùchler E C, Tannure P N, de Castro Costa M, de Fonte da Amorim L M, Granjeiro J M (2015) The functional EGF+61 polymorphism and nonsyndromic oral clefts susceptibility in a Brazilian population. *Journal of Applied Oral Science* 23(4):390–396.
 - 14- Consolaro A (2010) Tracionamento ortodôntico: possíveis consequências nos caninos superiores e dentes adjacentes. *Dental Press J Orthod* 15(4):15–23.
 - 15- Borodkin A F, Feigal R J, beiraghi S, Moller K T, Hodges J S (2008) Permanent tooth development in children with cleft lip and palate. *Pediatr Dent* 30(5):408–13.
 - 16- Pereira, A C, Nishiyama, C K, & Pinto, L C (2014) Anomalias dentárias em indivíduos com fissura transforame incisivo unilateral e o tratamento endodôntico. *Revista Da Faculdade de Odontologia – UPF* 18(3): 328–334.

3. Discussão

Os indivíduos com FLP podem apresentar frequentemente um atraso no desenvolvimento dentário e conseqüentemente uma erupção mais tardia quando comparados com indivíduos sem FLP (Ranta, 1986; Harris et al., 1990; Poyry, 1993; Van Dyck et al., 2019). O presente estudo comparou o desenvolvimento e a erupção dentária dos dentes adjacentes à fissura e dente contralaterais apenas em indivíduos com FLP. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os lados comparados para as duas avaliações.

Estudos anteriores relataram que os dentes no lado da fissura apresentaram um ligeiro atraso quando comparados ao lado contralateral (Solis et al., 1998; Ranta, 1972). No entanto, durante o curso da maturação dentária, esses dentes podem sofrer uma recuperação em seu desenvolvimento, demonstrando que não apresentam necessariamente um atraso no desenvolvimento e na erupção em relação ao lado oposto (Tan et al., 2017).

No presente estudo os dentes ipsilaterais à fissura labiopalatina apresentaram uma formação simétrica quando comparadas ao lado contralateral, reforçando que os indivíduos com FLP possuem um potencial genético normal para o crescimento. A formação dentária em indivíduos com FLP inicia-se de forma simultânea bilateralmente, porém um desenvolvimento assimétrico pode ocorrer em dentes adjacentes à fissura (Duque et al., 2004). O atraso no desenvolvimento e erupção dentária podem estar diretamente relacionados a fatores genéticos, nutrição inadequada, fatores ambientais e falta de suporte ósseo na maxila (Peterka et al., 1993; Solis et al., 1998; Duque et al., 2004). No entanto, a amostra do presente estudo é derivada de um hospital especializado no tratamento de pacientes com FLP, fornecendo um atendimento multidisciplinar desde os primeiros meses de vida dos pacientes. Portanto, acreditamos que o atendimento precoce, dadas as particularidades de cada FLP, pode possibilitar o desenvolvimento dentário simétrico.

O conhecimento da formação e erupção dentária em indivíduos com FLP é de suma importância, devido a frequente presença de atresia maxilar e a conseqüente necessidade de tratamento ortodôntico (Poyry et al., 1989; Carrara et al., 2004; Lewis et al., 2017). Além disso, a compreensão dos estágios de maturação e erupção dentária quando se pretende estabelecer o tempo adequado para iniciar o tratamento ortodôntico em indivíduos com FLP e um atraso na erupção dentária é identificada, a presença ou ausência do canal gubernacular - que desempenha papel importante nesse processo - deve ser investigada visando a estimativa do padrão de erupção dos dentes permanentes envolvidos (Gaêta-Araujo et al., 2019; Nishida et al., 2015).

No presente estudo, avaliamos as taxas de detecção de CG entre os grupos dentários, objetivando entender com que frequência este está presente na dentição do paciente com FLP. Ressalta-se que até o presente momento, estudos sobre o CG em indivíduos com FLP não foram realizados. As taxas de detecção do CG relatadas em um estudo anterior em indivíduos sem FLP variaram de 43,7% a 100% (Nishida et al., 2015). No entanto, neste estudo de Nishida et al. (2015), as taxas de detecção do CG nos dentes anteriores da maxila foram superiores a 80% e no presente estudo, as taxas de detecção para o mesmo grupo dentário foram consideravelmente inferiores (55.8%). Estas taxas de detecção do CG mais baixas podem indicar a interrupção no desenvolvimento do cordão gubernacular por mediadores da FLP e consequentemente podem estar associadas a alterações no processo eruptivo do dente relacionado (Oda et al., 2016; Gaeta-Araujo et al., 2019).

Em estudos anteriores, foi sugerido que o Fator de Crescimento Epidérmico (EGF) contribui para a fusão das proeminências faciais e crescimento do palato primário. Sendo assim, alterações na expressão do EGF que afetam a proliferação de células epiteliais podem estar relacionadas ao desenvolvimento das FLP (Falagan-lotsch et al., 2015). Além disso, os mediadores que estimulam a formação de osteoclastos para a formação do CG também possuem ação a partir do EGF. Por isso, sugerimos que a alteração na expressão do EGF que contribui para o desenvolvimento das FLP pode estar relacionada com a interrupção da formação do CG, sendo assim, compreensível a baixa taxa de detecção do CG em dentes mais próximos a região da FLP (Consolaro, 2010).

Assim, as taxas de detecção de CG encontradas em pacientes com FLP são menores para os dentes anteriores superiores e pré-molares, bem como para os pré-molares inferiores. A menor taxa de detecção nos dentes anteriores da maxila adjacentes à fissura e nos pré-molares concorda com os achados de Ranta (1986), que relata que esses grupos dentários geralmente exibem um desenvolvimento dentário mais tardio e a diferença pode estar diretamente relacionada à presença da FLP. Na região pré-molar, a hipodensidade correspondente ao ligamento periodontal dos dentes decíduos pode ser indistinguível de um CG do germe sucessor permanente, sendo assim, consideramos esta uma limitação para a avaliação do CG neste grupo dentário (Gaeta-Araujo, 2019).

No presente estudo, os tipos de fissuras avaliados não apresentaram uma diferença estatisticamente significativa em relação a detecção e características do CG. No entanto, estudos anteriores demonstraram que quanto mais estruturas anatômicas são envolvidas na FLP, maior podem ser as variações anatômicas presentes no terço médio da face destes indivíduos

(Borodkin et al., 2008; Kuijpers et al., 2014). Sugere-se que esta ausência de diferença estatística pode estar diretamente relacionada ao adequado acompanhamento multidisciplinar e aos tratamentos que os indivíduos desta amostra foram submetidos desde os primeiros meses de vida.

A abertura do CG foi avaliada no presente estudo, considerando sua localização na crista alveolar como lingual, central ou bucal. A abertura do CG mais comum em relação à crista óssea foi na região lingual para os pré-molares anteriores e inferiores, enquanto para os molares, a abertura ocorreu com maior frequência na região central da crista alveolar. Esses achados são semelhantes aos encontrados no estudo de Gaêta-Araujo et al. (2019), realizado com pacientes não fissurados. No entanto, para os dentes anteriores superiores, mais próximos da fenda, foi encontrada uma distribuição uniforme entre a abertura nas regiões lingual e central, e a maior prevalência de abertura bucal. Ademais, foi o único grupo que apresentou casos com abertura não usual, na fossa nasal. Nossa hipótese é que essa diferença possa estar relacionada a danos à lâmina dentária e distúrbios causados pelo desenvolvimento de FLP (Pereira et al., 2013).

Pacientes com FLP são frequentemente submetidos a diferentes exames radiográficos ao longo da vida para diferentes fins diagnósticos. Portanto, a aquisição de radiografias panorâmicas ou TCFC exclusivamente para monitoramento da cronologia do desenvolvimento dentário ou das características do CG não é indicada. Um estudo longitudinal permitiria uma melhor compreensão da formação dentária, apresentação do CG e as alterações às quais o CG está sujeito durante o desenvolvimento e a erupção dentária. No entanto, um estudo longitudinal não é viável, considerando a necessidade de exposições sequenciais à radiação ionizante.

Os achados do presente estudo sobre desenvolvimento dentário podem contribuir para o planejamento do tratamento ortodôntico, além de ajudar a entender o papel do CG no processo de erupção. As taxas mais baixas de detecção de CG na região anterior da maxila encontradas neste estudo podem indicar interrupção no desenvolvimento do cordão gubernacular por mediadores da FLP. Isso indica a necessidade de uma avaliação quando o CG não for detectado em estudos futuros, pois isto pode ser uma forte indicação de que o dente correspondente pode apresentar uma erupção atrasada. A presença do CG e sua apresentação também podem contribuir para estabelecer o momento apropriado para uma intervenção clínica.

4. Conclusão

Os pacientes com FLP não apresentam formação ou erupção assimétricas entre os dentes ipsilaterais e os contralaterais à fissura.

Os dentes adjacentes à fissura labiopalatina, em pacientes com FLP, apresentam menor taxa de detecção do CG. Além disso, para os dentes anterossuperiores, a abertura do CG na crista óssea alveolar apresenta uma maior variabilidade de localização.

REFERÊNCIAS*

- 1- Bezerra JF, Silva HPVD, Bortolin RH, Luchessi AD, Ururahy MAG, Loureiro MB, Gil-da-Silva-Lopes VL, Almeida MDG, Amaral VSD, Rezende AA (2019) IRF6 polymorphisms in Brazilian patients with non-syndromic cleft lip with or without palate. *Braz J Otorhinolaryngol* 808–869:30495-6.
- 2- Borodkin AF, Feigal RJ, Beiraghi S, Moller KT, Hodges JS (2008) Dental delay in patients with cleft lip and palate. Scientific article. *Pediatric Dentistry* 30(5):408–413.
- 3- Cahill DR (1974) Histological changes in the bony crypt and gubernacular canal of erupting permanent premolars during deciduous premolar exfoliation in beagles. *J Dent Res* 53(4):786–91.
- 4- Carollo DA, Hoffman RL, Brodie AG (1971) Histology and function of the dental gubernacular cord. *Angle Orthod* 41(4):300-7.
- 5- Carrara CF, Lima JE, Carrara CE, Vono BG (2004) Chronology and sequence of the permanent teeth in patients with complete unilateral cleft lip and palate. *Cleft Palate-Craniofac J* 41(6): 642-645.
- 6- Consolaro A (2010) Tracionamento ortodôntico: possíveis consequências nos caninos superiores e dentes adjacentes. *Dental Press J Orthod* 15(4):15–23.
- 7- Costa RR, Takeshita WM, Farah GJ (2013) Levantamento epidemiológico de fissuras labiopalatais no município de Maringá e região. *Revista Da Associacao Paulista de Cirurgioes Dentistas*: 67(1): 40–44.
- 8- Demirjian A, Goldstein H, Tanner JM (1973) New system of dental age assessment. *Hum Biol* 45: 211-227.
- 9- Duque C, Dalben Gda S, Aranha AM, Carrara CF, Gomide MR, Costa B (2004) Chronology of deciduous teeth eruption in children with cleft lip and palate. *Cleft Palate Craniofac J* 41(3): 285–289.
- 10- Falagan-Lotsch P, Lopes T S, Küchler E C, Tannure P N, de Castro Costa M, de Fonte da Amorim L M, Granjeiro J M (2015) The functional EGF+61 polymorphism and nonsyndromic oral clefts susceptibility in a Brazilian population. *Journal of Applied Oral Science* 23(4):390–396.

- 11-Ferreira D, Fumes A, Consolaro A, Nelson-Filho P, de Queiroz A, De Rossi A (2013) Gubernacular cord and canal – does these anatomical structures play a role in dental eruption. *RSBO* 10:167-171.
- 12-Gaêta-Araujo H, da Silva M B, Tirapelli C, Freitas D Q, de Oliveira-Santos C (2019) Detection of the gubernacular canal and its attachment to the dental follicle may indicate an abnormal eruption status. *The Angle Orthodontist* 89(5):781–787.
- 13-Harris EF, Hullings JG (1990) Delayed dental development in children with isolated cleft lip and palate. *Archives of Oral Biol* 35(6):469–473.
- 14-Kuijpers MA, Pazera A, Admiraal RJ, Berge SJ, Vissink A and Pazera P (2014). Incidental findings on cone beam computed tomography scans in cleft lip and palate patients. *Clin Oral Investig* 18: 1237-44.
- 15-Lewis CW, Jacob LS, Lehmann CU (2017) The primary care pediatrician and the care of children with cleft lip and/or cleft palate. *Pediatrics* 139(5).
- 16-Marazita ML, Mooney MP (2004) Current concepts in the embryology and genetics of cleft lip and cleft palate. *Clin Plastic Surg* 31:125–140.
- 17-Marks SC Jr, Schroeder HE (1996) Tooth eruption: Theories and facts. *The Anatomical Record* 245:374–393.
- 18-Mossey PA, Little J, Munger RG, Dixon MJ, Shaw WC (2009) Cleft lip and palate. *Lancet* 374:1773–1785.
- 19-Nishida I, Oda M, Tanaka T, Kito S, Seta Y, Yada N, Fujita Y, Saeki K, Morikawa K, Matsumoto-Takeda S, Wakasugi-Sato N, Habu M, Kodama M, Miyamoto I, Kokuryo S, Nishimura S, Matsuo K, Tominaga K, Yoshioka I, Maki K, Morimoto Y (2015) Detection and imaging characteristics of the gubernacular tract in children on cone beam and multidetector computed tomography. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 120(2):109–17.
- 20-Oda M, Miyamoto I, Nishida I, Tanaka T, Kito S, Seta Y, Yada N, Saeki K, Matsumoto-Takeda S, Wakasugi-Sato N, Habu M, Kodama M, Kokuryo S, Nishimura S, Matsuo K, Tominaga K, Yoshioka I, Maki K, Morimoto Y (2016) A spatial association between odontomas and the gubernaculum tracts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 121(1):91–5
- 21-Olze A, Niekerk PV, Ishikawa T, Zhu BL (2007) Comparative study on the effect of ethnicity on wisdom tooth eruption. *Int J Legal Med* 121:445-8.

- 22-Peterka M, Tvrdek M, Mullerova Z (1993) Tooth eruption in patients with cleft lip and palate. *Acta Chir Plast* 35: 154–158.
- 23-Pöyry M, Nyström M, Ranta R (1989) Tooth development in children with cleft lip and palate: A longitudinal study from birth to adolescence. *Eur J Orthod* 11(2): 125-30.
- 24-Ranta, R (1972) A comparative study of tooth formation in the permanent dentition of Finnish children with cleft lip and palate: an orthopantomographic study. *Proc Finn Dent Soc* 68 (2): 58–66.
- 25-Ranta R (1986) A review of tooth formation in children with clef lip/palate. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 90:11-18.
- 26-Solis A, Figueroa AA, Cohen M, Polley JW, Evans CA (1998). Maxillary dental development in complete unilateral alveolar clefts. *Cleft Palate Craniofac J* 35(4): 320–328.
- 27-Souza-Freitas JA, Lopes ES, Damante JH (1991) Cronologia de mineralização e de erupção dos dentes permanentes. *Ver. Bras. Odont.* 48: 2-7.
- 28-Sperber GH (2002) Craniofacial embryogenesis: normal developmental mechanisms. In: Mooney MP, Siegel MI, editors. *Understanding craniofacial anomalies: The etiopathogenesis of craniosynostoses and facial clefting*. New York: Wiley-Liss Inc. p. 31-59.
- 29-Spina V (1973) A proposed modification for the classification of the cleft lip and cleft palate. *Cleft Palate J* 10:251-2
- 30-Tan ELY, Kuek MC, Wong HC, Yow M (2017). Longitudinal dental maturation of children with complete unilateral cleft lip and palate: A case-control cohort study. *Orthodontics and Craniofacial Res* 20(4):189–195.
- 31-Van Dyck J, Cadenas de Llano-Pérula M, Willems G, Verdonck, A (2019) Dental development in cleft lip and palate patients: A systematic review. *Forensic Science International* 300: 63–74.

APÊNDICE

1. METODOLOGIA DETALHADA

1.1. Aspectos Éticos

O presente estudo foi aprovado e realizado após a apreciação dos Comitês de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, da Universidade Estadual de Campinas – FOP/UNICAMP e do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais – HRAC/USP – Número do Parecer: 3.061.529 e 2.570.914, respectivamente, conforme consta nos documentos de aprovação (Anexo 1 e 2).

1.2. Preparo da Amostra

1.2.1. Local da Pesquisa e Fontes de Obtenção da amostra

Este foi um estudo transversal, retrospectivo, desenvolvido na Faculdade de Odontologia de Piracicaba (FOP-UNICAMP) em parceria com a Seção de Diagnóstico Bucal do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais (HRAC-USP). Foram selecionadas radiografias panorâmicas e tomografias computadorizadas de feixe cônico do banco de imagens do HRAC-USP para compor a amostra deste estudo.

As radiografias panorâmicas foram realizadas no aparelho Kodak 8000c (KODAK Dental Systems, Carestream Health Rochester, USA) e os exames de TCFC no tomógrafo i-Cat Next Generation (Image Sciences International Hatfield, USA). As aquisições de imagens no hospital são obtidas seguindo os princípios da radioproteção para minimizar a dose para o paciente.

1.2.2. População, Amostra e Grupos

A amostra foi composta por dentes em formação observados em radiografias panorâmicas e dentes não irrompidos observados nos exames de imagem. Foram avaliados 11.729 dentes (11.223 em radiografias panorâmicas e 506 em exames de TCFC). Os exames de imagens dos bancos de imagens da instituição supracitada, selecionados para estas avaliações, foram realizados entre o período de agosto de 2007 a abril de 2019. As radiografias panorâmicas e TCFC foram analisadas de forma independente, portanto, estes exames não eram pareados por paciente, embora em alguns casos ambos tenham sido, coincidentemente, provenientes dos mesmos indivíduos.

Para classificar o tipo de fissura de cada um dos pacientes da amostra foi realizada pesquisa em prontuário, nas bases de dados do HRAC/USP. Para uma correta padronização da

amostra foram agrupadas as panorâmicas e as TCFC por faixas etárias considerando o momento da aquisição das imagens.

1.3. Critérios de Inclusão

Foram incluídos na amostra pacientes de 5 a 18 anos de idade que apresentaram dentes em formação, intraósseos ou irrompidos observados nas radiografias panorâmicas de pacientes com FLP e pacientes de 5 a 28 anos que apresentaram dentes em formação e não irrompidos observados em exames de TCFC. Os exames poderiam apresentar um ou mais dentes com as características supracitadas.

1.4. Critérios de Exclusão

Foram excluídos da amostra os dentes de pacientes sindrômicos e aqueles observados em exames de imagem com comprometimento de qualidade técnica ou presença de artefatos que comprometessem a sua correta avaliação. Dentes associados ou adjacentes a lesões ósseas e dentes supranumerários foram excluídos. Para os exames de TCFC foram excluídos ainda os dentes em que a detecção do CG estivesse impossibilitada, como, por exemplo, aqueles em processo de erupção avançado.

1.5. Avaliação das Imagens

As radiografias panorâmicas foram utilizadas para avaliar a cronologia de formação e erupção dentária e os exames de TCFC para avaliar a presença do canal gubernacular e sua abertura na crista óssea alveolar. As imagens foram avaliadas por um único examinador, na Seção de Diagnóstico Bucal do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais (HRAC-USP). Para isso as panorâmicas e as TCFC foram identificadas por um número para evitar qualquer possibilidade de reconhecimento do paciente. A análise foi realizada em ambiente adequado para avaliação de imagens em um monitor de alta resolução. Os softwares utilizados, disponibilizados originalmente pelos respectivos fabricantes dos tomógrafos para avaliação dos exames, conforme Quadro 1.

Aparelhos de imagens	Software	Banco de imagens
I-CAT (Imaging Sciences International, Hatfield, USA)	I-CAT Vision (Imaging Sciences International, Hatfield, USA)	HRAC-USP
Kodak 8000c	Kodak Dental Imaging Software 6.7 (KODAK Dental Systems, Carestream Health Rochester, USA)	HRAC-USP

Quadro 1. Aparelhos de imagens, softwares e instituições onde foram feitas a seleção e avaliação das imagens.

Avaliação das radiografias panorâmicas

Após a seleção da amostra, os exames de radiografia panorâmica foram classificados quanto à idade do paciente (em anos) e sexo. Os dentes, por sua vez, foram classificados como: dentes adjacentes à fissura e dentes contralaterais (figura 1).

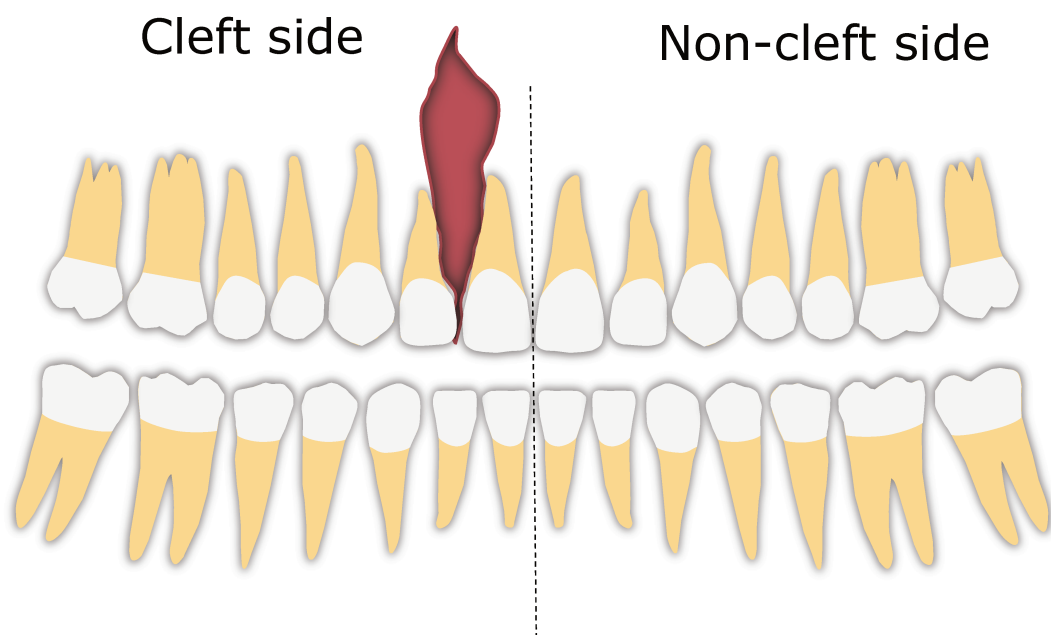


Figura 1. Observa-se a classificação dos dentes em: dentes adjacentes à fissura e dentes contralaterais.

Um especialista em Radiologia Odontológica e Imaginologia previamente treinado e calibrado avaliou os exames, identificando e numerando os dentes em processo de formação, classificando-os separadamente de acordo com a adaptação de Demirjian et al. (1973) classificação agrupada em três estágios (figura 2): formação de coroas (estágios A, B, C e D), formação de raízes (estágios E, F e G) e formação completa (estágio H):

- A – As pontas das cúspides são mineralizadas, mas ainda não unidas;
- B – As cúspides são unidas e a morfologia da coroa está bem definida;
- C – A coroa está formada acima da junção amelo-cementária; a câmara pulpar e a aposição da dentina são evidentes;
- D – A coroa está completa até a junção amelo-cementária. A câmara pulpar já apresenta formato trapezoidal;
- E – Início da bifurcação interradicular . A raiz é mais curta que a coroa;
- F – A raiz é mais longa do que a coroa. As terminações da raiz apresentam formato cônico;
- G – As paredes radiculares são paralelas, mas os ápices radiculares permanecem abertos;
- H – Os ápices raiz estão completamente fechados.

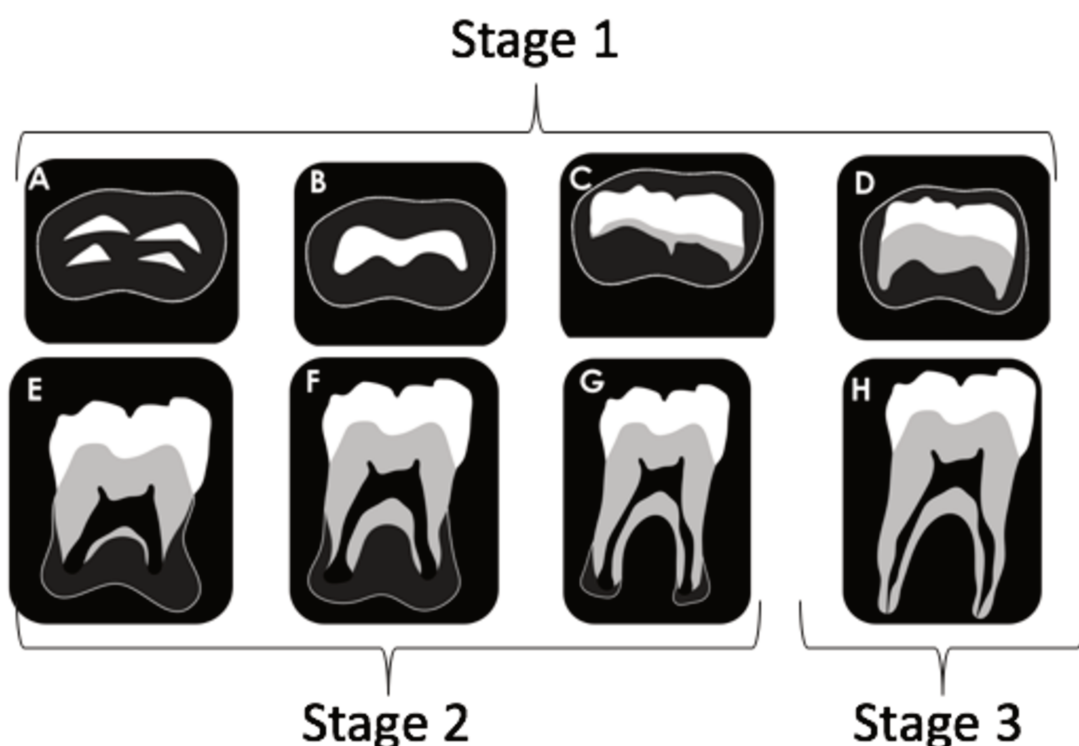


Figura 2. O desenvolvimento dentário de acordo com a adaptação de Demirjian et al. (1973). Observa-se como a classificação foi realizada nos diferentes grupos dentários, sendo agrupados em três estágios: formação de coroas (estágios A, B, C e D), formação de raízes (estágios E, F e G) e formação completa (estágio H).

O especialista em Radiologia Odontológica e Imaginologia avaliou a mesma amostra, identificando e numerando os dentes em processo de erupção (figura 3), classificando-os de acordo com o proposto adaptado de Olze et al. (2007):

- A – Plano oclusal coberto por osso alveolar;
- B – Emergência alveolar/osso alveolar sobre a face oclusal totalmente reabsorvido;
- C – Emergência gengival/penetração de pelo menos uma cúspide na gengiva;
- D – Emergência completa no plano oclusal.

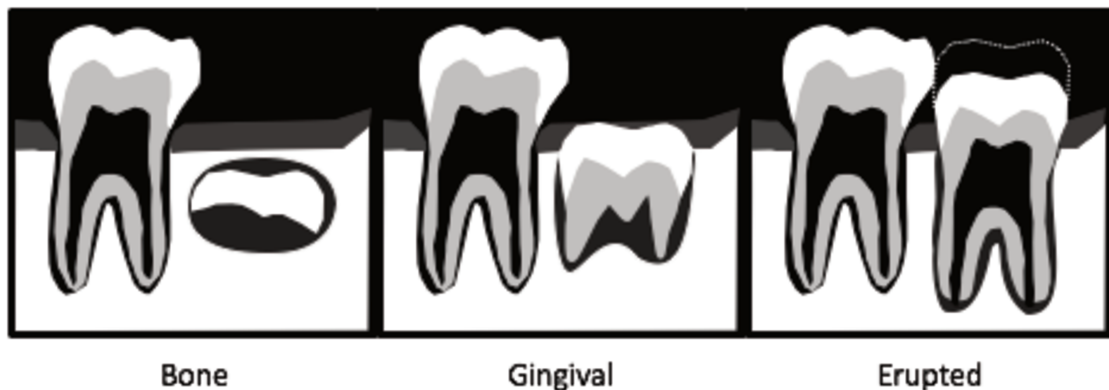
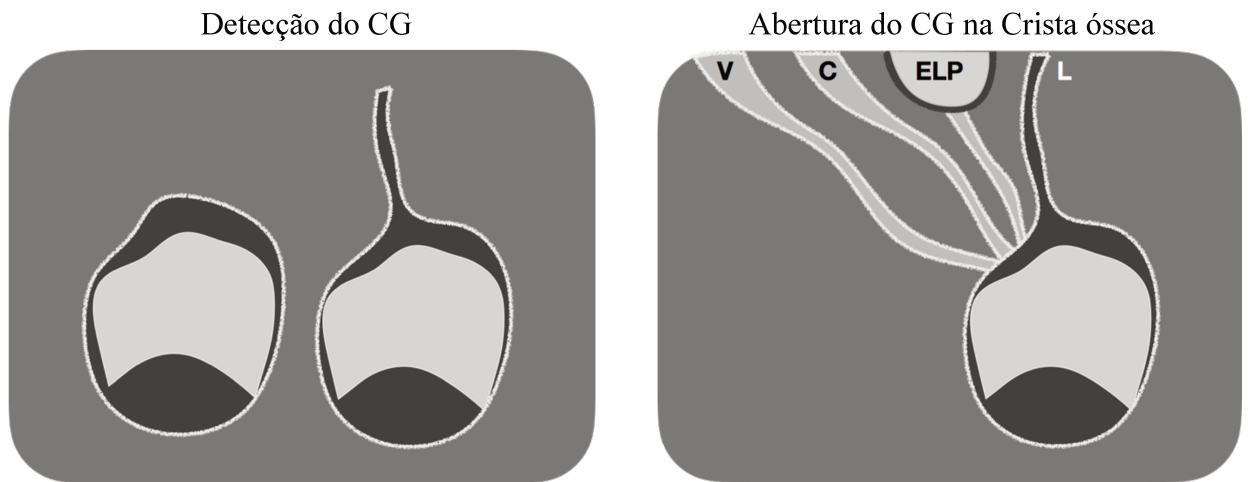


Figura 3. Classificação de Olze (2007) de acordo com o estágio de erupção dentária. Os dentes foram classificados e agrupados de acordo com a modificação proposta por Olze et al. (2007) (figura 2): coberto por osso (representando o estágio A de Olze), gengival (representando o estágio B de Olze) e irrompido (representando os estágios C e D de Olze).

Avaliação dos exames de TCFC

Os exames de TCFC foram previamente classificados quanto à idade do paciente (em anos), sexo e tipo de fissura labiopalatal. Para a avaliação dos exames de TCFC, um especialista em Radiologia Odontológica e Imaginologia previamente treinado e calibrado registrou as seguintes características imaginológicas referentes aos dentes intraósseos: grupo dentário (molar, pré-molar e dentes anteriores) e presença ou ausência do CG. Quando presente, o CG será avaliado quanto a localização das suas aberturas no rebordo alveolar (lingual, central, vestibular ou anormal).

Esquema 1. Parâmetros avaliados com relação ao CG:

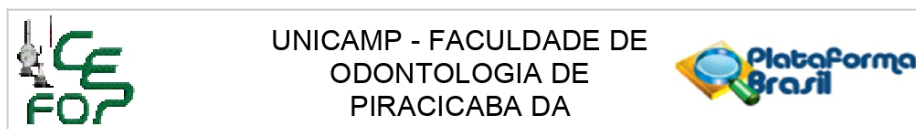


1.6. Análise Estatística

Para a avaliação de cronologia de formação e erupção dentária dos pacientes com FLP, foi utilizada uma análise estatística descritiva e os dados expressos em média de idade, desvio-padrão, máximo e mínimo para os estágios de erupção e formação avaliados. Para a avaliação do CG, os dados também foram expostos de maneira descritiva em taxa de detecção, comparados pelo teste chi-quadrado. A apresentação do CG foi comparada pelo teste de Kruskal-Wallis com o post-hoc de Dunn. O teste Kappa ponderado calculou a concordância interexaminadores. Um nível de significância de 5% foi adotado.

ANEXOS

ANEXO 1 – PARECER DOS COMITÊS DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP).



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da cronologia de erupção dentária e detecção do canal gubernacular em pacientes com fissuras labiopalatinas

Pesquisador: MARIA CLARA RODRIGUES PINHEIRO

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 02175718.0.0000.5418

Instituição Proponente: Faculdade de Odontologia de Piracicaba - Unicamp

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.061.529

Apresentação do Projeto:

Transcrição editada do conteúdo do registro do protocolo e dos arquivos anexados à Plataforma Brasil

Delineamento da pesquisa: Trata-se de estudo observacional, cego, transversal, retrospectivo, com base em arquivos de imagens e prontuários clínicos, que envolverá 250 indivíduos portadores de fissura labiopalatina, atendidos no HRAC-USP e na área de Radiologia Odontológica da FOP-UNICAMP. As imagens serão avaliadas por um avaliador para a presença e situação de dentes não erupcionados e para o canal gubernacular.

Critérios de inclusão: Serão incluídos na amostra as radiografias panorâmicas de pacientes que: • Apresentem fissura labiopalatinas; • Apresentem pelo menos um dente intraósseo ou em processo de erupção dentária. Serão incluídos na amostra exames de TCFC de pacientes que: • Apresentem fissura labiopalatina; • Apresentem, dentro do campo de visão do exame, pelo menos um dente intraósseo.

Critérios de exclusão: Serão excluídos da amostra de radiografias panorâmicas pacientes com a presença de lesões ósseas. Também serão excluídos os exames de TCFC com dentes em processo de erupção avançado, no qual o seu espaço folicular está em tal proximidade com a crista óssea que impossibilite a detecção do CG, dentes intraósseos que tenham dentes adjacentes com seus espaços foliculares próximos ou sobrepostos que impossibilite a detecção do CG. Pacientes síndrômicos serão excluídos. Exames com qualidade técnica comprometida também serão

Endereço: Av Limeira 901 Caixa Postal 52

Bairro: Areião

CEP: 13.414-903

UF: SP

Município: PIRACICABA

Telefone: (19)2106-5349

Fax: (19)2106-5349

E-mail: cep@fop.unicamp.br



UNICAMP - FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DE
PIRACICABA DA



Continuação do Parecer: 3.061.529

excluídos.

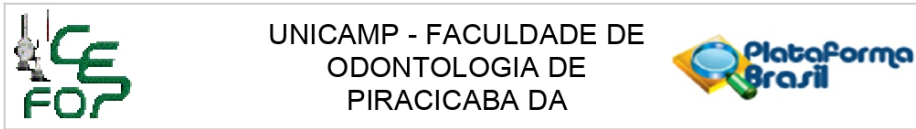
População, Amostra e Grupos: A amostra será composta por 200 radiografias panorâmicas e 50 exames de tomografia computadorizada de feixe cônico dos bancos de imagens da instituição supracitada. Não será necessário que os exames sejam coincidentes para cada indivíduo. Porém, como muitos pacientes do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais possuem diversos exames radiográficos e imaginológicos em função do tratamento das fissuras labiopalatinas desde o início da vida, em alguns casos, pode ser possível que o indivíduo apresente TCFC e panorâmica coincidentemente. Comporão a amostra exames que apresentem dentes intraósseos que correspondam aos requisitos de inclusão e exclusão. Espera-se para a composição da amostra dos 250 pacientes, distribuição igual de sexo e faixa etária entre 05 e 28 anos de idade.

Para classificar o tipo de fissura de cada um dos pacientes da amostra será realizada pesquisa em prontuário, nas bases de dados do HRAC/USP. Para uma correta padronização da amostra serão agrupadas as panorâmicas e as TCFC por faixas etárias considerando o momento da aquisição das imagens. Com finalidade de comparar a cronologia de erupção e a presença do canal gubernacular em relação aos indivíduos não portadores de fissuras labiopalatinas uma amostra será composta também por 200 radiografias panorâmicas e 50 exames de tomografia computadorizada de feixe cônico do banco de imagens da Faculdade de Odontologia de Piracicaba (FOP/UNICAMP). A distribuição igual de gênero será mantida, assim como, faixa etária entre 05 e 28 anos de idade. Não será necessário que os exames sejam coincidentes para cada indivíduo.

Avaliação das Imagens: As radiografias panorâmicas e as TCFC serão examinadas por um único examinador, na Seção de Diagnóstico Bucal do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais (HRAC-USP). Para isso as panorâmicas e as TCFC estarão identificadas por um número sem possibilidades de reconhecimento do paciente, em ambiente adequado para análise de imagens e por meio de monitor de alta resolução. Serão utilizados os softwares disponibilizados originalmente pelos respectivos fabricantes dos tomógrafos para avaliação dos exames

Avaliação das radiografias panorâmicas: Após a seleção da amostra, os exames de radiografia panorâmica serão classificados quanto à idade do paciente (em anos e meses), sexo e tipo de fissura labiopalatal. Um especialista em Radiologia Odontológica e Imaginologia previamente treinado e calibrado avaliará os exames, identificando e numerando os dentes em processo de erupção, classificando-os de acordo com o proposto adaptado de Olze et al. (2007): • A – Plano oclusal coberto por osso alveolar; • B – Emergência alveolar/osso alveolar sobre a face oclusal totalmente reabsorvido; • C – Emergência gengival/penetração de pelo menos uma cúspide na gengiva; • D – Emergência completa no plano oclusal.

Endereço: Av.Limeira 901 Caixa Postal 52
Bairro: Areião **CEP:** 13.414-903
UF: SP **Município:** PIRACICABA
Telefone: (19)2106-5349 **Fax:** (19)2106-5349 **E-mail:** cep@fop.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.061.529

Avaliação dos exames de TCFC: Os exames de TCFC serão previamente classificados quanto à idade do paciente (em anos e meses), sexo e tipo de fissura labiopalatal. Para a avaliação dos exames de TCFC, um especialista em Radiologia Odontológica e Imaginologia previamente treinado e calibrado registrará as seguintes características imaginológicas referentes aos dentes intraósseos: grupo dentário (molar, pré-molar, canino, incisivo ou supranumerário; superior ou inferior), estágio de rizogênese (completa ou incompleta), espaço folicular (normal ou aumentado acima de 3mm), presença ou ausência do CG. Quando presente, o GC será avaliado quanto à sua conformação (reto, obliterado ou curvado) a localização das suas aberturas no rebordo alveolar e no espaço folicular.

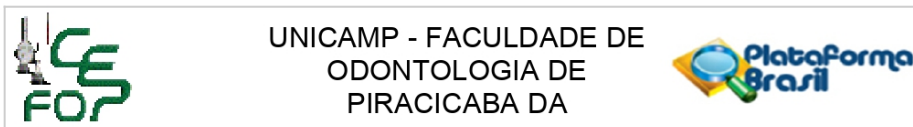
Análise estatística dos dados: Para a avaliação de cronologia de erupção dos pacientes com FLP, a análise estatística será descritiva e os dados expressos em média de idade, desvio-padrão, máximo e mínimo para os estágios de erupção avaliados, e a comparação das médias de idade de erupção serão comparados entre os tipos de FLP pelo teste ANOVA one-way com post-hoc de Tukey. Para a avaliação do CG, os dados também serão expostos de maneira descritiva em taxa de detecção, comparados pelo teste de χ^2 . As características do CG serão comparadas pelo teste de Kruskal-Wallis.

Local da Pesquisa e Fontes de Obtenção da Amostra: Este será um estudo transversal desenvolvido na Faculdade de Odontologia de Piracicaba (FOP-UNICAMP) em parceria com a Seção de Diagnóstico Bucal do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais (HRAC-USP). As panorâmicas da base de dados do HRAC/USP e os exames de TCFC do arquivo de imagens realizados no tomógrafo i-Cat Next Generation (Image Sciences International Hatfield, USA) e no tomógrafo Eagle X 3D (Dabi Atlanti, Brasil) serão avaliadas para a composição da amostra.

O cronograma proposto para a pesquisa no projeto informa o início em agosto de 2018 (etapas preliminares), em dezembro de 2018 (coleta de dados) e término em dezembro de 2019 e prevê 13 meses (após o início da coleta de dados) para conclusão do estudo. O cronograma descrito na PB indica que a pesquisa será iniciada em 08/10/2018 (etapas preliminares), em 03/12/2018 (coleta de dados) e será concluída em 31/12/2019, em cerca de 13 meses (após o início da coleta de dados).

A lista de pesquisadores citada na capa do projeto de pesquisa inclui Maria Clara Rodrigues Pinheiro (Cirurgiã Dentista, Mestranda no PPG em Radiologia Odontológica da FOP- UNICAMP, Pesquisadora Responsável), Christiano de Oliveira-Santos (Cirurgião Dentista, Docente da Área de Radiologia Odontológica da FORP-USP, Docente do PPG em Radiologia Odontológica FOP-UNICAMP, Pesquisador Participante), Bruna Stuchi Centurion Pagin (Cirurgiã Dentista, Servidora na

Endereço: Av.Limeira 901 Caixa Postal 52
Bairro: Areião **CEP:** 13.414-903
UF: SP **Município:** PIRACICABA
Telefone: (19)2106-5349 **Fax:** (19)2106-5349 **E-mail:** cep@fop.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.061.529

Seção de Diagnóstico Bucal do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais – Universidade de São Paulo HRAC-USP, Pesquisadora Participante) Hugo Gaêta Araujo (Cirurgião Dentista, Doutorando no PPG em Radiologia Odontológica da FOP– UNICAMP, Pesquisador Participante), o que é confirmado na declaração dos pesquisadores e na PB.

Pendência 1 (atendida em 13/11/18)- Quanto ao número de indivíduos que se espera incluir na pesquisa, a faixa etária esperada para os mesmos e a distribuição por sexo estimada, os pesquisadores informaram que “Espera-se para a composição da amostra dos 250 pacientes, distribuição igual de sexo e faixa etária entre 05 e 28 anos de idade”.

Pendência 2 (atendida em 13/11/18)- Quanto à simultaneidade dos exames panorâmicos e dos exames TCFC, os pesquisadores informaram que “Não será necessário que os exames sejam coincidentes para cada indivíduo. Porém, como muitos pacientes do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais possuem diversos exames radiográficos e imaginológicos em função do tratamento das fissuras labiopalatinas desde o início da vida, em alguns casos, pode ser possível que o indivíduo apresente TCFC e panorâmica coincidentemente”.

O arquivo ajustado do projeto de pesquisa, com as áreas modificadas marcadas em amarelo foi apresentado.

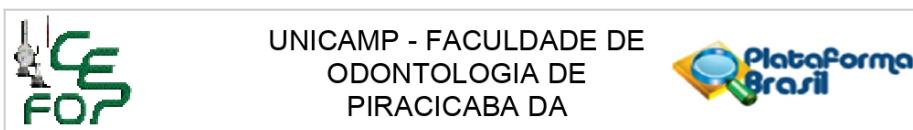
Objetivo da Pesquisa:

HIPÓTESE: Apesar de existir na literatura estudos que confirmem o atraso na formação e erupção dos dentes permanentes em pacientes com FLP, a cronologia de erupção dos grupos dentários destes indivíduos, nos diferentes tipos de fissura, não foi definida. Não existem estudos relacionados à presença dos canais gubernaculares em indivíduos portadores de fissuras labiopalatinas. Para contribuir com o planejamento de tratamento dos indivíduos portadores de fissuras palatinas, particularmente nos tratamentos ortodônticos e ortognáticos/cirúrgicos, observou-se a necessidade de avaliar a cronologia de erupção nesses pacientes utilizando radiografias panorâmicas e a presença do canal gubernacular por meio de TCFC, tendo em vista que esses pacientes que apresentam prevalência três vezes maior de achados imaginológicos em relação a indivíduos sem FLP, atraso natural na erupção e maior frequência de anomalias dentárias, como por exemplo, dentes supranumerários.

OBJETIVO PRIMÁRIO: Este estudo tem como objetivo avaliar e determinar a cronologia de erupção dentária em radiografias panorâmicas e identificar a prevalência e as características imaginológicas dos canais gubernaculares em indivíduos com fissuras labiopalatinas por meio de tomografia computadorizada de feixe cônico (TCFC).

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS: • Determinar a cronologia de erupção dentária em pacientes fissurados

Endereço: Av Limeira 901 Caixa Postal 52
Bairro: Areião **CEP:** 13.414-903
UF: SP **Município:** PIRACICABA
Telefone: (19)2106-5349 **Fax:** (19)2106-5349 **E-mail:** cep@fop.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.061.529

do sexo feminino e masculino em radiografias panorâmicas; • Determinar a cronologia de erupção dentária entre os tipos de fissuras pré-forame incisivo e fissura transforames; • Avaliar as diferenças entre o grupo de dentes em relação à erupção nos pacientes fissurados; • Avaliar a presença dos canais gubernaculares nos indivíduos com fissura labiopalatina; • Avaliar as características imaginológicas dos canais gubernaculares nos indivíduos com fissura labiopalatina; • Avaliar a prevalência dos canais gubernaculares entre os indivíduos fissurados, de acordo com os tipos de fissura através da TCFC; • Avaliar a prevalência dos canais gubernaculares para cada grupo de dentes nos pacientes com fissura labiopalatina.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

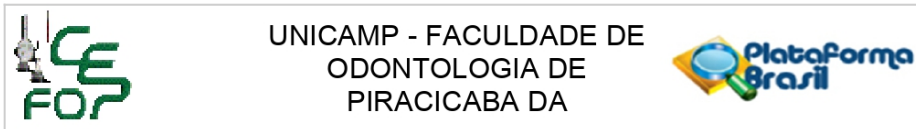
Quanto aos riscos e desconfortos previstos para os participantes, os pesquisadores informaram que “Não há riscos previstos para os participantes da pesquisa, uma vez que serão utilizados exames pertencentes a um arquivo de imagens, não havendo qualquer recrutamento de pacientes, bem como exposição à radiação ionizante decorrente da realização da pesquisa. Essa exposição aconteceu na época do exame, independente da pesquisa, mas todos os exames realizados na Clínica de Radiologia são obtidos seguindo todos os protocolos estabelecidos para a proteção do paciente e do profissional. Não haverá risco de exposição da identidade do participante da pesquisa já que essa será resguardada pelos pesquisadores, que atuarão como avaliadores do estudo. Os pesquisadores farão as avaliações no momento que melhor lhes for oportuno. A fim de evitar a fadiga visual, serão analisados no máximo 40 dentes por dia de avaliação”.

Quanto aos benefícios diretos previstos para os participantes, os pesquisadores informaram que “Não haverá benefícios diretos para os participantes da pesquisa por se tratar de estudo retrospectivo, envolvendo a utilização de exames provenientes de um arquivo de imagens”.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Quanto ao modo de abordagem dos participantes da pesquisa para a obtenção do TCLE os pesquisadores informaram em “comentários” que “A pesquisa será do tipo retrospectiva com delineamento transversal, envolvendo a análise de exames de radiografia panorâmica e tomografia computadorizada de feixe cônico (TCFC) pertencentes ao biobanco (B045) de imagens da Área de Radiologia Odontológica da FOP/UNICAMP junto ao CONEP e a seção de diagnóstico do Hospital de Reabilitação de anomalias craniofaciais (HRAC-USP). Esses exames foram realizados por diversas indicações, mediante solicitação do cirurgião-dentista de forma independente e sem o prévio conhecimento desta pesquisa. Pelo fato de o sistema não permitir o armazenamento dos dados cadastrais e contatos dos pacientes atendidos, a abordagem dos participantes da pesquisa fica impossibilitada. Dessa forma, propõe-se dispensa da aplicação do TCLE, com manutenção do sigilo

Endereço: Av.Limeira 901 Caixa Postal 52
Bairro: Areião **CEP:** 13.414-903
UF: SP **Município:** PIRACICABA
Telefone: (19)2106-5349 **Fax:** (19)2106-5349 **E-mail:** cep@fop.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.061.529

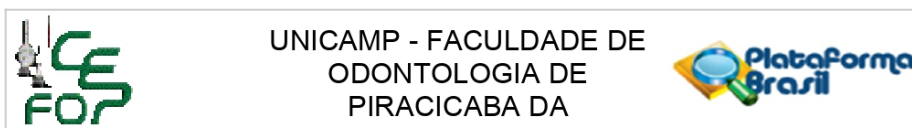
e privacidade do material sob responsabilidade dos pesquisadores. Os participantes-avaliadores serão os próprios pesquisadores, dispensando, portanto, a aplicação de TCLE para o participante avaliador". Na PB os pesquisadores solicitam a dispensa da aplicação do TCLE argumentando que "Devido a este estudo ter como objetivo avaliar imagens de radiografias panorâmicas e de tomografias computadorizadas de feixe cônico adquiridas na clínica de Radiologia Odontológica da FOP/UNICAMP e do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais (HRAC-USP) e o sistema não permitir o armazenamento dos dados cadastrais e contatos dos pacientes atendidos, a abordagem dos participantes da pesquisa fica impossibilitada. Dessa forma, propõe-se dispensa da aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) aos pacientes, com manutenção do sigilo e privacidade do material sob responsabilidade dos pesquisadores. Vale salientar que há autorização do departamento da área de Radiologia Odontológica da FOP/UNICAMP e do HRAC-USP para a utilização do material, visto que o banco de imagens utilizado está regulamentado junto ao CONEP. Devido ao fato dos avaliadores serem os próprios pesquisadores do projeto, dispensa-se também o TCLE aos mesmos". Considerando-se o argumento de que não há forma de contato viável com os indivíduos dos quais as imagens foram obtidas, considera-se razoável a solicitação de não aplicação de TCLE aos mesmos.

Quanto à justificativa para participação de grupos vulneráveis os pesquisadores informaram que "Haverá participação de grupo vulnerável. Serão necessários exames de imagem com dentes em processo de formação e erupção, processo qual ocorre em indivíduos durante as fases de criança, adolescente e adultos jovem. Portanto, é indispensável a participação desse grupo para composição da amostra. Entretanto, por esse estudo ter como objetivo avaliar imagens de radiografia panorâmica e tomografia computadorizada de feixe cônico adquiridas a partir do arquivo de imagens e pelo fato das imagens terem um registro que torna impraticável a localização dos pacientes, fica assim inviabilizada a aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido".

Quanto às medidas para proteção ou minimização dos desconfortos e riscos previsíveis os pesquisadores informaram que "Como mencionado, os pesquisadores irão avaliar no máximo 40 imagens por dia, com o objetivo de se evitar a fadiga visual. Os participantes da pesquisa não serão expostos a riscos ou desconfortos, pois a pesquisa utilizará exames provenientes de um banco de Imagens".

Quanto às medidas de proteção à confidencialidade os pesquisadores informaram que "O fato dos próprios pesquisadores atuarem como avaliadores na pesquisa viabilizará o compromisso de manter os dados pessoais e a identificação dos pacientes sob sigilo".

Endereço: Av Limeira 901 Caixa Postal 52
Bairro: Areião **CEP:** 13.414-903
UF: SP **Município:** PIRACICABA
Telefone: (19)2106-5349 **Fax:** (19)2106-5349 **E-mail:** cep@fop.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.061.529

Quanto à previsão de ressarcimento de gastos os pesquisadores informaram que “Como a pesquisa será do tipo retrospectiva, com o uso de exames pertencentes a um arquivo de imagens, não está previsto ressarcimento de gastos aos participantes da pesquisa, uma vez que não serão realizados novos exames. Também não está previsto ressarcimento de gastos para os participantes avaliadores por se tratarem dos próprios pesquisadores”.

Quanto à previsão de indenização e/ou reparação de danos os pesquisadores informaram que “Como a pesquisa planejada não prevê riscos aos sujeitos participantes, não estão previstas indenizações ou medidas de reparação de danos”.

Quanto aos critérios para suspender ou encerrar a pesquisa os pesquisadores informaram que “Como não há riscos previsíveis, não há previsão de suspensão da pesquisa. A mesma será encerrada quando as informações desejadas forem obtidas”.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A FR foi apresentada preenchida (250 participantes, sem patrocinador principal) e assinada pela pesquisadora responsável (Dra. Maria Clara Rodrigues Pinheiro) e pelo Diretor da FOP-UNICAMP (Dr. Francisco Haiter Neto).

A capa do projeto cita os dados solicitados pelo CEP-FOP.

A declaração dos pesquisadores foi apresentada adequadamente preenchida e assinada.

A declaração da instituição foi apresentada adequadamente preenchida e assinada.

Foi apresentada a autorização de acesso aos arquivos de imagens do HRAC-USP, assinada pelo Dr Otávio Pagin.

Comentário- Foi apresentado arquivo com o cronograma de realização da pesquisa, à parte do cronograma disposto no arquivo do projeto de pesquisa. O mesmo não foi considerado pois a informação já está presente no arquivo do projeto de pesquisa e na PB.

A não aplicação de TCLE foi justificada (vide acima).

Necessidade de registro de Biorrepositório: A descrição da metodologia indica que não serão coletadas amostras biológicas para a realização da pesquisa e, portanto, não há necessidade de registro de biorrepositório.

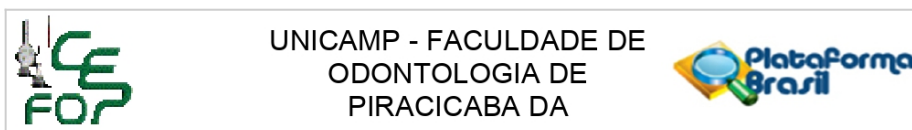
O orçamento descrito na PB informa que a pesquisa terá custo de R\$ 100,00, para pagamento de custos de impressão e será bancado pelos pesquisadores.

A pesquisa foi classificada na Grande Área 4 (Ciências da Saúde) e tem como título público “Avaliação da cronologia de erupção dentária e detecção do canal gubernacular em pacientes com fissuras labiopalatinas”.

A pesquisa não foi classificada nas áreas temáticas especiais.

A Instituição proponente da pesquisa é a Faculdade de Odontologia de Piracicaba – Unicamp e o

Endereço: Av Limeira 901 Caixa Postal 52
Bairro: Areião **CEP:** 13.414-903
UF: SP **Município:** PIRACICABA
Telefone: (19)2106-5349 **Fax:** (19)2106-5349 **E-mail:** cep@fop.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.061.529

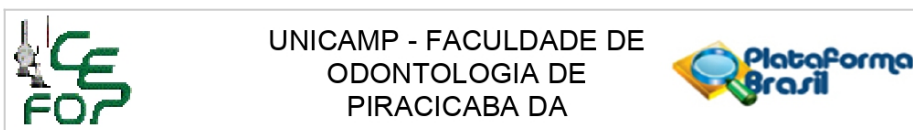
Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da USP foi listado como Instituição Coparticipante. O protocolo será avaliado pelo CEP de referência da Instituição Coparticipante após a aprovação pelo CEP-FOP.

Pendência 3 (atendida em 05/12/18)– Quanto à autorização de acesso aos arquivos do Biobanco de imagens da área de Radiologia Odontológica da FOP-UNICAMP, e quanto ao uso ou não do citado arquivo, os pesquisadores informaram nesta resposta que “O arquivo foi anexado na plataforma assinado pelo responsável do Biobanco. O projeto visa comparar a avaliação que será realizada em pacientes portadores de fissuras labiopalatinas em relação aos indivíduos que não as apresentam. Essas imagens de pacientes que não apresentam fissuras labiopalatinas serão levantadas por meio do banco de imagens da Faculdade de Odontologia de Piracicaba (FOP/UNICAMP). O projeto está devidamente alterado e marcado conforme as exigências do comitê”. Foi apresentada a autorização de acesso e uso do arquivo assinada pelo Prof. Francisco Haiter Neto. Foi apresentado o projeto de pesquisa ajustado para a correção.

Recomendações:

As recomendações a seguir não são pendências e podem ou não ser aplicáveis ao protocolo em tela. Não há necessidade de resposta às mesmas. RECOMENDAÇÃO 1- É obrigação do pesquisador desenvolver o projeto de pesquisa em completa conformidade com a proposta apresentada ao CEP. Mudanças que venham a ser necessárias após a aprovação pelo CEP devem ser comunicadas na forma de emendas ao protocolo por meio da PB. RECOMENDAÇÃO 2- Após a aprovação do protocolo de pesquisa os pesquisadores devem atentar para a necessidade de envio de relatórios parciais de atividade (no mínimo um a cada 12 meses) e do relatório final de atividade (ao término da pesquisa). Os pesquisadores devem informar e justificar ao CEP a eventual necessidade de interrupção ou interrupção total ou parcial da pesquisa. RECOMENDAÇÃO 3- Reforça-se a necessidade do registro de Biorrepositórios para as amostras biológicas coletadas e que não sejam de uso imediato. A intenção deve ser registrada no projeto, no Regulamento do Biorrepositório e no TCLE que será assinado pelo participante. RECOMENDAÇÃO 4- Os pesquisadores devem atentar para a necessidade de aplicação de TCLE para coleta de amostras a serem estocadas em Biobancos e Biorrepositórios e para a necessidade de aplicação de novo TCLE quando da realização de novas pesquisas com o material estocado. RECOMENDAÇÃO 5- Pesquisas com dentes doados por profissionais de saúde ainda são toleradas em hipótese pelo CEP-FOP, mas os pesquisadores devem estar cientes de que esta solução dista do ideal ético de consulta direta ao participante por meio de TCLE específico da pesquisa ou da obtenção dos dentes a partir de um Biobanco de dentes e que estas últimas situações deveriam ser escolhidas em substituição à primeira.

Endereço: Av Limeira 901 Caixa Postal 52
Bairro: Areião **CEP:** 13.414-903
UF: SP **Município:** PIRACICABA
Telefone: (19)2106-5349 **Fax:** (19)2106-5349 **E-mail:** cep@fop.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.061.529

RECOMENDAÇÃO 6- Os pesquisadores devem manter os arquivos de fichas, termos, dados e amostras sob sua guarda por pelo menos 5 anos após o término da pesquisa. RECOMENDAÇÃO 7- Destaca-se que o parecer consubstanciado é o documento oficial de aprovação do sistema CEP/CONEP e os certificados emitidos pela secretaria do CEP-FOP, a pedido, após a aprovação final do protocolo, só têm valor simbólico e devem ser evitados. RECOMENDAÇÃO 8- Intercorrências e eventos adversos devem ser relatados ao CEP-FOP por meio da PB. RECOMENDAÇÃO 9- Os pesquisadores devem encaminhar os resultados da pesquisa para publicação e divulgação, com devido crédito a todos que tenham colaborado com a realização da pesquisa. RECOMENDAÇÃO 10- O parecer do CEP-FOP é fortemente baseado nos textos do protocolo encaminhado pelos pesquisadores e pode conter inclusive trechos transcritos literalmente do projeto ou de outras partes do protocolo. Trata-se, ainda assim, de uma interpretação do protocolo. Caso algum trecho do parecer não corresponda ao que efetivamente foi proposto no protocolo, os pesquisadores devem se manifestar sobre esta discrepância. A não manifestação dos pesquisadores será interpretada como concordância com a fidedignidade do texto do parecer no tocante à proposta do protocolo.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há mais pendência por resolver (vide texto acima).

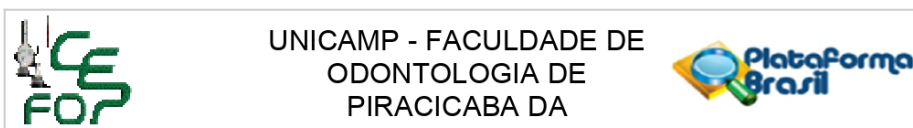
Considerações Finais a critério do CEP:

Parecer de aprovação de Protocolo emitido "ad referendum" conforme autorização do Colegiado na reunião de 21/02/2018. Será submetido para homologação na reunião de 12/12/2018.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1235919.pdf	05/12/2018 22:55:27		Aceito
Outros	_carta_resposta_parecer_ctimbre_.pdf	05/12/2018 11:34:42	MARIA CLARA RODRIGUES PINHEIRO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	_3_Projeto_resposta_ao_parecer_.pdf	04/12/2018 19:09:54	MARIA CLARA RODRIGUES PINHEIRO	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório /	54AutArqFOP.pdf	03/12/2018 16:38:46	MARIA CLARA RODRIGUES PINHEIRO	Aceito

Endereço: Av Limeira 901 Caixa Postal 52
 Bairro: Areião CEP: 13.414-903
 UF: SP Município: PIRACICABA
 Telefone: (19)2106-5349 Fax: (19)2106-5349 E-mail: cep@fop.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.061.529

Biobanco	54AutArqFOP.pdf	03/12/2018 16:38:46	MARIA CLARA RODRIGUES PINHEIRO	Aceito
Outros	2Projeto_resposta_ao_parecer.pdf	13/11/2018 12:58:06	MARIA CLARA RODRIGUES PINHEIRO	Aceito
Outros	CEPcompleto.pdf	01/11/2018 11:09:34	Leny Cecília Faro Pereira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	53_Dec_Instituicao_HRAC_USP_.pdf	31/10/2018 16:44:45	MARIA CLARA RODRIGUES PINHEIRO	Aceito
Cronograma	Crono_grama.pdf	31/10/2018 16:43:46	MARIA CLARA RODRIGUES PINHEIRO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	4_TCLE_.pdf	31/10/2018 16:34:14	MARIA CLARA RODRIGUES PINHEIRO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	2_Projeto_.pdf	31/10/2018 16:31:58	MARIA CLARA RODRIGUES PINHEIRO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	51_DelacaraPesquisadores_.pdf	31/10/2018 16:31:48	MARIA CLARA RODRIGUES PINHEIRO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	52DeInstituicaoFOP.pdf	31/10/2018 16:28:38	MARIA CLARA RODRIGUES PINHEIRO	Aceito
Folha de Rosto	1_Folhaderosto_.pdf	31/10/2018 16:28:21	MARIA CLARA RODRIGUES PINHEIRO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

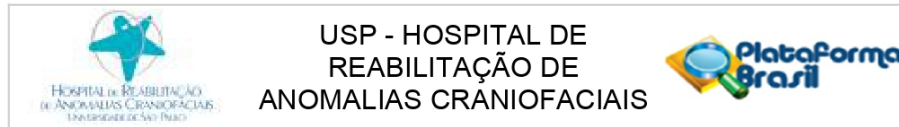
Não

PIRACICABA, 06 de Dezembro de 2018

Assinado por:
jacks jorge junior
(Coordenador(a))

Endereço: Av Limeira 901 Caixa Postal 52
Bairro: Areião **CEP:** 13.414-903
UF: SP **Município:** PIRACICABA
Telefone: (19)2106-5349 **Fax:** (19)2106-5349 **E-mail:** cep@fop.unicamp.br

ANEXO 2 – PARECER DOS COMITÊS DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP).



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da cronologia de erupção dentária e detecção do canal gubernacular em pacientes com fissuras labiopalatinas

Pesquisador: MARIA CLARA RODRIGUES PINHEIRO

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 02175718.0.3001.5441

Instituição Proponente: Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

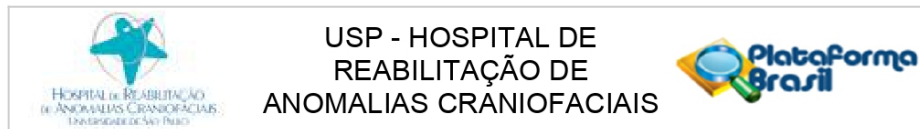
DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.180.975

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto de Dissertação, de autoria de MARIA CLARA RODRIGUES PINHEIRO sob orientação do Prof. Dr. Christiano de Oliveira-Santos e equipe de pesquisa Bruna Stuchi Centurion Pagin (HRAC) e Hugo Gaêta Araujo (FOP/UNICAMP). Este será um estudo transversal desenvolvido na Faculdade de Odontologia de Piracicaba (FOP-UNICAMP) em parceria com a Seção de Diagnóstico Bucal do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais (HRAC-USP). As panorâmicas da base de dados do HRAC-USP e os exames de TCFC do arquivo de imagens realizados no tomógrafo i-Cat Next Generation (Image Sciences International Hatfield, USA) e no tomógrafo Eagle X 3D (Dabi Atlanti, Brasil) serão avaliadas para a composição da amostra. A amostra será composta por 200 radiografias panorâmicas e 50 exames de tomografia computadorizada de feixe cônico dos bancos de imagens da instituição supracitada. Comporão a amostra exames que apresentem dentes intraósseos que correspondam aos requisitos de inclusão e exclusão. Para classificar o tipo de fissura de cada um dos pacientes da amostra será realizada pesquisa em prontuário, nas bases de dados do HRAC-USP. Para uma correta padronização da amostra serão agrupadas as panorâmicas e as TCFC por faixas etárias considerando o momento da aquisição das imagens.

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



Continuação do Parecer: 3.180.975

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar e determinar a cronologia de erupção dentária em radiografias panorâmicas e identificar a prevalência e as características imaginológicas dos canais gubernaculares em indivíduos com fissuras labiopalatinas por meio de tomografia computadorizada de feixe cônico (TCFC).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo os autores: Não há riscos previstos para os participantes da pesquisa, uma vez que serão utilizados exames pertencentes a um arquivo de imagens, não havendo qualquer recrutamento de pacientes, bem como exposição à radiação ionizante decorrente da realização da pesquisa. Essa exposição aconteceu na época do exame, independente da pesquisa, mas todos os exames realizados na Clínica de Radiologia são obtidos seguindo todos os protocolos estabelecidos para a proteção do paciente e do profissional. Não haverá risco de exposição da identidade do participante da pesquisa já que essa será resguardada pelos pesquisadores, que atuarão como avaliadores do estudo. Os pesquisadores farão as avaliações no momento que melhor lhes for oportuno. A fim de evitar a fadiga visual, serão analisados no máximo 40 dentes por dia de avaliação.

Benefícios:

Não haverá benefícios diretos para os participantes da pesquisa por se tratar de estudo retrospectivo, envolvendo a utilização de exames provenientes de um arquivo de imagens.

Os resultados desta pesquisa contribuirão para o conhecimento da possível prevalência de um atraso na cronologia da erupção dentária e como a presença do canal gubernacular pode ou não influenciar neste processo em pacientes com fissuras labiopalatinas matriculados no HRAC-USP, observáveis em TCFC em uma amostra de indivíduos brasileiros. Esse conhecimento permitirá um melhor planejamento, conduta clínica e orientação do paciente em Odontologia, ampliando a promoção em saúde da população.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa com mérito científico e metodologia adequada ao propósito do estudo.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os seguintes termos foram apresentados adequadamente:

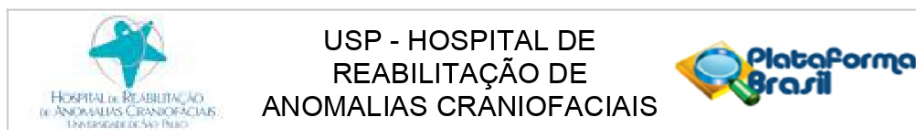
Carta de encaminhamento;

Formulário HRAC;

Folha de Rosto da Plataforma Brasil;

Justificativa de Dispensa de TCLE;

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



Continuação do Parecer: 3.180.975

Termo de Compromisso, Confidencialidade e Autorização de Utilização de Dados em Projetos de Pesquisa

Termo de Permissão para uso de Registros para Fins Científicos;

Termo de Compromisso de Tornar Públicos os Resultados da Pesquisa e Destinação de Materiais ou Dados Coletados;

Termo de Compromisso do Pesquisador Responsável.

Recomendações:

Benefícios: informar os benefícios indiretos da pesquisa, como mencionado no projeto detalhado anexado.

Desenho: informar somente o tipo de pesquisa (como mencionado na metodologia proposta: Estudo transversal desenvolvido na Faculdade de Odontologia de Piracicaba (FOP-UNICAMP) em parceria com a Seção de Diagnóstico Bucal do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais (HRAC-USP).

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto de pesquisa não apresenta aspecto algum que fira a ética, assim, sugiro sua aprovação.

Considerações Finais a critério do CEP:

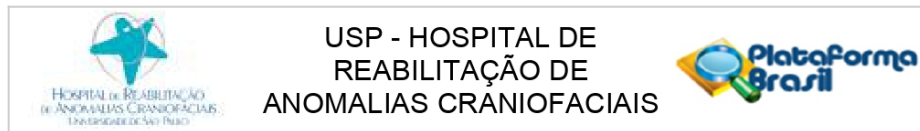
O pesquisador deve atentar que o projeto de pesquisa aprovado por este CEP refere-se ao protocolo submetido para avaliação. Portanto, conforme a Resolução CNS 466/12, o pesquisador é responsável por "desenvolver o projeto conforme delineado", se caso houver alterações nesse projeto, este CEP deverá ser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

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

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1272157.pdf	29/01/2019 11:47:40		Aceito
Declaração de Pesquisadores	Term_Comp_Tornar_Publico_Dest_Mat.pdf	29/01/2019 11:43:32	MARIA CLARA RODRIGUES PINHEIRO	Aceito
Outros	Term_Perm_Uso_Registro_.pdf	29/01/2019	MARIA CLARA	Aceito

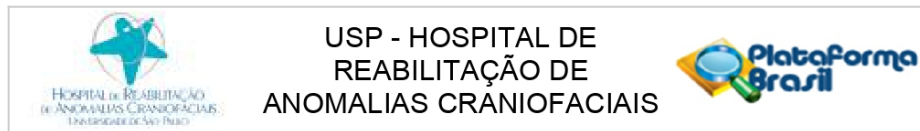
Endereço: Rua Silvio Marchione, 3-20
Bairro: Vila Nova Cidade Universitária **CEP:** 17.012-900
UF: SP **Município:** BAURU
Telefone: (14)3235-8421 **Fax:** (14)3234-7818 **E-mail:** cephrac@usp.br



Continuação do Parecer: 3.180.975

Outros	Term_Perm_Uso_Registro_.pdf	11:42:20	RODRIGUES PINHEIRO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Term_Aquiesc.pdf	29/01/2019 11:40:54	MARIA CLARA RODRIGUES PINHEIRO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Term_Comp_Conf_Aut_Dados.pdf	29/01/2019 11:40:26	MARIA CLARA RODRIGUES PINHEIRO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Term_Comp_Pesq_Resp.pdf	29/01/2019 11:35:59	MARIA CLARA RODRIGUES PINHEIRO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Justif_Dispenda_TCLE.pdf	29/01/2019 11:35:28	MARIA CLARA RODRIGUES PINHEIRO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	_Projeto_detalhado_.pdf	29/01/2019 11:35:01	MARIA CLARA RODRIGUES PINHEIRO	Aceito
Orçamento	_ocamento_detalhado_.pdf	29/01/2019 11:34:51	MARIA CLARA RODRIGUES PINHEIRO	Aceito
Folha de Rosto	1_Folhaderosto_.pdf	29/01/2019 11:31:56	MARIA CLARA RODRIGUES PINHEIRO	Aceito
Outros	_carta_resposta_parecer_ctimbre_.pdf	05/12/2018 11:34:42	MARIA CLARA RODRIGUES PINHEIRO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	_3_Projeto_resposta_ao_parecer_.pdf	04/12/2018 19:09:54	MARIA CLARA RODRIGUES PINHEIRO	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	54AutArqFOP.pdf	03/12/2018 16:38:46	MARIA CLARA RODRIGUES PINHEIRO	Aceito
Outros	2Projeto_resposta_ao_parecer.pdf	13/11/2018 12:58:06	MARIA CLARA RODRIGUES PINHEIRO	Aceito
Outros	CEPcompleto.pdf	01/11/2018 11:09:34	Leny Cecilia Faro Pereira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	4_TCLE_.pdf	31/10/2018 16:34:14	MARIA CLARA RODRIGUES PINHEIRO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	2_Projeto_.pdf	31/10/2018 16:31:58	MARIA CLARA RODRIGUES PINHEIRO	Aceito

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



Continuação do Parecer: 3.180.975

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BAURU, 01 de Março de 2019

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

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

ANEXO 3 – RELATÓRIO DE VERIFICAÇÃO DE ORIGINALIDADE E PREVENÇÃO DE PLÁGIO.

Maria Clara

RELATÓRIO DE ORIGINALIDADE

11 %	8 %	7 %	%
ÍNDICE DE SEMELHANÇA	FONTES DA INTERNET	PUBLICAÇÕES	DOCUMENTOS DOS ALUNOS

FONTES PRIMÁRIAS

1	repositorio.unicamp.br Fonte da Internet	4 %
2	applications.emro.who.int Fonte da Internet	1 %
3	Hugo Gaêta-Araujo, Matheus Bronetti da Silva, Camila Tirapelli, Deborah Queiroz Freitas, Christiano de Oliveira-Santos. "Detection of the gubernacular canal and its attachment to the dental follicle may indicate an abnormal eruption status", The Angle Orthodontist, 2019 Publicação	1 %
4	"ACPA 2015 Oral Presentation Abstracts", The Cleft Palate-Craniofacial Journal, 2015 Publicação	1 %
5	link.springer.com Fonte da Internet	<1 %
6	"Abstracts", Public Health Nutrition, 2013 Publicação	<1 %

onlinelibrary.wiley.com

ANEXO 4 – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO.

CLOI: CLOI-D-20-00100 - Submission Confirmation for DETECTION OF THE GUBERNACULAR CANAL IN NON-SYNDROMIC PATIENTS WITH CLEFT LIP AND PALATE

🕒 Você encaminhou esta mensagem em Qua, 22/01/2020 13:57

🌐 Traduzir a mensagem para: Português (Brasil) | Nunca traduzir do: Inglês



Clinical Oral Investigations <em@editorialmanager.com>

Ter, 21/01/2020 17:57

Você ✉



Dear DDS Pinheiro,

Your submission entitled "DETECTION OF THE GUBERNACULAR CANAL IN NON-SYNDROMIC PATIENTS WITH CLEFT LIP AND PALATE" has been received by Clinical Oral Investigations

The submission id is: CLOI-D-20-00100

Please refer to this number in any future correspondence.

You will be able to check on the progress of your paper by logging on to Editorial Manager as an author. The URL is <https://www.editorialmanager.com/cloi/>. Alternatively, please call us at 001-630-468-7784 (outside the US)/(630)-468-7784 (within the US) anytime from Monday to Friday.

Your manuscript will be given a reference number once an Editor has been assigned.

Thank you for submitting your work to our journal.

Kind regards,

Editorial Office

Clinical Oral Investigations

Now that your article will undergo the editorial and peer review process, it is the right time to think about publishing your article as open access. With open access your article will become freely available to anyone worldwide and you will easily comply with open access mandates. Springer's open access offering for this journal is called Open Choice (find more information on www.springer.com/openchoice). Once your article is accepted, you will be offered the option to publish through open access. So you might want to talk to your institution and funder now to see how payment could be organized; for an overview of available open access funding please go to www.springer.com/oafunding.

Although for now you don't have to do anything, we would like to let you know about your upcoming options.