

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

**AVALIAÇÃO DO DESENVOLVIMENTO RADICULAR
EM PACIENTES NASCIDOS COM FISSURAS
LABIOPALATINAS**

Divanildo Dantas Junior

SAPIENTIA AEDIFICAT

2020

DIVANILDO DANTAS JUNIOR

**AVALIAÇÃO DO DESENVOLVIMENTO RADICULAR EM
PACIENTES NASCIDOS COM FISSURAS LABIOPALATINAS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia, da Universidade Federal da Paraíba, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Odontologia – Linha de Pesquisa “Fisiopatologia e Morfologia dos Tecidos buco-maxilo-faciais”.

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Rezende Vieira

João Pessoa

2020

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

J95a Junior, Divanildo Dantas.

Avaliação do desenvolvimento radicular em pacientes nascidos com fissuras labiopalatinas / Divanildo Dantas Junior. - João Pessoa, 2020.

81 f. : il.

Orientação: Alexandre Rezende Vieira.

Dissertação (Mestrado) - UFPB/PPGO.

1. Odontologia. 2. Fissura labial. 3. Fissura palatina. 4. Desenvolvimento dentário. 5. Epidemiologia. I. Vieira, Alexandre Rezende. II. Título.

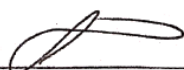
UFPB/BC

CDU 616.314(043)

DIVANILDO DANTAS JUNIOR

**AVALIAÇÃO DO DESENVOLVIMENTO RADICULAR EM
PACIENTES NASCIDOS COM FISSURAS LABIOPALATINAS**

Banca Examinadora



Prof. Dr. Alexandre Rezende Vieira

Orientador - UFPB



Prof. Dr. Ricardo Dias de Castro

Examinador - UFPB



Profª. Dra. Adriana Modesto

Examinadora - PITT

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a todos os pacientes e funcionários do setor de Fissuras Labiopalatinas do HULW/UFPB, que cuidadosamente contribuíram para realização desta pesquisa.

Dedico esse trabalho àquela que é meu exemplo de vida, minha inspiração, minha mãe, Luciene Pereira Dantas.

AGRADECIMENTOS

Ao **Professor Alexandre Vieira**, meu orientador, por ter me acolhido tão bem, pelo apoio, incentivo, por todos os ensinamentos transmitidos ao longo desta jornada, pela confiança depositada, pela paciência, minha imensa gratidão. Levo comigo a referência de um ser humano, professor e pesquisador incrível.

Aos **professores da PPGO/UFPB**, pelo conhecimento compartilhado, em especial ao professor **Ricardo Castro** e a professora **Sônia Meireles**, por todo cuidado e atenção de sempre.

À **Rosa Helena**, serei eternamente grato por todo apoio e dedicação a esse trabalho. Você é um ser humano único, agradeço por todo cuidado, empatia, ombro amigo, paciência, sou grato a Deus por ter me presenteado com a sua companhia, muito obrigado por tudo, de coração.

A todos que fazem parte do Serviço de Fissuras Labiopalatinas do Hospital Universitário Lauro Wanderley – UFPB, que com humanidade inigualável dedicam-se incansavelmente a esta instituição, aos pacientes e suas famílias.

As amigas e companheiras que ganhei nessa jornada, **Ionária, Bianca e Juliane**, vocês trouxeram leveza aos dias e muita alegria, que nossa amizade só se fortaleça, muito obrigada por tudo, pela ajuda em todos os momentos, cuidado e atenção, vocês são demais!

A minha família, por ser tudo na minha vida. Obrigado por todo amor e dedicação, pelo apoio de todas as horas. Aos meus queridos pais, que com a força do exemplo de suas vidas me forjaram no caminho da honestidade, dedicação e perseverança sem os quais jamais seria possível concluir mais esta etapa. Ao meu irmão Daniel pela presença marcante que tem em toda a minha vida e que mesmo indiretamente é fonte de inspiração para as minhas conquistas. Sem vocês, nada disso faria sentido. Amo vocês mais que tudo.

A banca examinadora que gentilmente se despos a fazer parte e contribuir ao nosso trabalho.

A todas as pessoas que de algum modo contribuíram para a conclusão deste curso de Mestrado. Muito obrigado!

A **Deus**, por estar presente em cada momento desta conquista, guiando, iluminando e dando-me forças para seguir em frente. “Mesmo sem merecer, tua

graça se derrama sobre mim, teu amor não falha”.

“Conheça todas as teorias, domine todas as técnicas, mas ao tocar uma alma humana, seja apenas outra alma humana.”

Carl Jung

RESUMO

A avaliação do desenvolvimento dentário é parte integral do acompanhamento de indivíduos com fissura labiopalatina. Existe a sugestão que o desenvolvimento dentário desses indivíduos é atrasado. Indivíduos que nascem com fissura podem apresentar atraso na formação dos dentes permanentes. O objetivo deste estudo foi avaliar o desenvolvimento radicular em pacientes nascidos com fissuras labiais e/ou palatinas, além de comparar a relação entre a idade dentária e a idade cronológica. A maturação dentária foi determinada pelo Método Demirjian em 402 indivíduos com idades entre 7 a 12 anos (201 nascidos com fissuras e 201 nascidos sem fissuras). As diferenças entre a idade dentária e a idade cronológica entre os grupos foram comparadas pelo teste de Mann-Whitney com alfa de 0,05. Um subconjunto de 50 indivíduos foi alocado em 5 grupos com características definidas em relação à cronologia de formação radicular que foram avaliados através de radiografias panorâmicas obtidas em dois momentos, com um intervalo de dois anos entre eles. Foram avaliadas as trajetórias de maturação dentárias em comparação a idade cronológica para identificar indivíduos com padrões distintos de desenvolvimento. Indivíduos nascidos com fissura oral tiveram, em média, dois meses de atraso na maturação dentária em relação aos nascidos sem fissuras. A análise de dois pontos de tempo em 50 indivíduos pareados por sexo e idade permitiu a identificação de cinco padrões de diferença entre a idade dentária e cronológica. Essas distribuições foram estatisticamente significantes ($p = 0,0002$). Pode se concluir que indivíduos que nascem com fissura labiopalatina apresentam uma frequência maior de atraso na maturação dentária ao longo do tempo, em comparação com indivíduos nascidos sem fissuras.

Palavras-chave: Fissura labial; Fissura palatina; Desenvolvimento dentário; Epidemiologia.

ABSTRACT

The evaluation of dental development is an integral part of the monitoring of individuals with cleft lip and palate. There is a suggestion that the dental development of these individuals is delayed. Individuals who are born with a cleft may experience a delay in the formation of permanent teeth. The aim of this study was to evaluate root development in patients born with cleft lip and / or palate, in addition to comparing the relationship between dental age and chronological age. Dental maturation was determined by the Demirjian Method in 402 individuals aged 7 to 12 years (201 born with clefts and 201 born without clefts). The differences between dental age and chronological age between groups were compared using the Mann-Whitney test with an alpha of 0.05. A subset of 50 individuals was allocated into 5 groups with defined characteristics in relation to the root formation chronology that were evaluated through panoramic radiographs obtained in two moments, with an interval of two years between them. Dental maturation trajectories were evaluated in comparison to chronological age to identify individuals with different patterns of development. Individuals born with oral cleft had, on average, two months delay in dental maturation in relation to those born without cleft. The analysis of two time points in 50 individuals paired by sex and age allowed the identification of five patterns of difference between dental and chronological age. These distributions were statistically significant ($p = 0.0002$). It can be concluded that individuals who are born with cleft lip and palate have a higher frequency of delayed dental maturation over time, compared to individuals born without cleft.

Keywords: Cleft lip; Cleft palate; Dental development; Epidemiology.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Cinco padrões de diferenças entre a idade dentária e a idade cronológica (em meses, eixo y) ao longo do tempo foram identificados tanto entre os indivíduos nascidos com fissuras (A) e entre os indivíduos não afetados (B)	34
Figura 2 – Diferença entre as duas avaliações de radiográficas panorâmicas (T2-T1) em indivíduos nascidos com fissuras em comparação a indivíduos não afetados.....	35
Figura 3 – Distribuição dos cinco padrões nos indivíduos nascidos com fissuras e sem fissuras.....	36

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Diferença entre a idade dentária e a idade cronológica (delta) de indivíduos nascidos com ou sem fissura oral.....	33
Tabela 2. Distribuição dos tipos de fissura por gênero.....	77
Tabela 3. Estatísticas descritivas para as variáveis idade cronológica e idade dentária (em anos) por faixa etária, grupo caso.....	77
Tabela 4. Estatísticas descritivas para as variáveis idade cronológica e idade dentária (em anos) por faixa etária, grupo controle.....	78

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

FL	Fissura Labial
FLP	Fissura Labiopalatina
FP	Fissura Palatina
DD	Desenvolvimento dentário
ID	Idade Dentária
IC	Idade Cronológica

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. CAPÍTULO 1	19
3. CONSIDERAÇÕES GERAIS	37
4. CONCLUSÃO	40
REFERÊNCIAS*	41
ANEXOS	46
APÊNDICES	73

1. INTRODUÇÃO

A fissura labiopalatina (FLP) representa a malformação congênita mais frequentemente encontrada na região craniofacial. Indivíduos com fissuras orofaciais freqüentemente apresentam anomalias dentárias que se originam durante o desenvolvimento da dentição. A prevalência mundial é em torno de 1,53 casos por mil nascidos vivos. No Brasil, a prevalência é de 5,86 por cada dez mil nascidos vivos (1,2).

Durante o desenvolvimento embriológico, a formação do germe dentário está intimamente relacionada com fissuras labiais e/ou palatinas em termos de tempo e posição anatômica. Se originam nas semanas iniciais de vida intrauterina, devido a falhas no desenvolvimento embrionário da face. A formação da face incide num processo bastante complexo, envolvendo o desenvolvimento de processos teciduais que necessitam se fundir de forma ordenada. Quando essa fusão sofre qualquer interferência e não se dá de maneira correta, acontecem as fissuras. A fusão dos processos teciduais que originam o lábio superior acontece entre a sexta e a sétima semana de vida embrionária. Esses próprios processos teciduais desenvolvem o palato primário, que vai dar origem à pré-maxila, uma estrutura óssea com seu formato triangular onde estarão localizados os quatro incisivos superiores. Assim, comumente as fissuras labiais (FL) são seguidas de fissuras no processo alveolar. A formação do palato secundário, o qual representa mais de 90% do palato duro e palato mole, acompanha a formação do palato primário por cerca de duas semanas, estendendo-se até por volta da décima-segunda semana do desenvolvimento. Deste modo, a formação do lábio e do palato são acontecimentos estreitamente relacionados e alguma interferência no desenvolvimento de um pode influenciar também o desenvolvimento do outro. Elas podem ser classificadas, quanto à sua localização anatômica, como: fissuras labiais, fissuras palatinas, fissuras labiopalatinas e fissuras raras da face. Quanto à extensão, as fissuras podem ser completas ou incompletas, uni ou bilaterais (3-6).

Nota-se que o número de fissurados varia de acordo com o grupo étnico, região geográfica, histórico familiar de fissuras, classificação socioeconômica, hábito materno de fumar até o terceiro mês de gestação e faixas etárias materna e paterna. O menor índice das fissuras é constatado em negros, e o maior, em descendentes

de asiáticos de índios. O tipo de fissura mais comum é a completa de lábio e palato unilateral do lado esquerdo e o sexo mais afetado é o masculino. Já no sexo feminino, a fissura mais prevalente é a do palato (7,8).

As fissuras orofaciais são consideradas um problema de saúde pública e podem acarretar problemas funcionais e estéticos que, na maioria das vezes, culminam em distúrbios psicossociais (1). Sua etiologia é complexa, envolvendo tanto fatores genéticos como fatores ambientais. Fatores genéticos como anormalidades cromossômicas ou gênicas, hereditariedade e fatores ambientais como o hábito de fumar, uso de bebidas alcoólicas e características maternas como doenças e condições nutricionais, além do uso de drogas (9,10).

O equilíbrio fisiológico influencia diretamente a evolução normal da dentição e uma alteração orgânica pode apressar ou atrasar o tempo que os dentes irrompem na cavidade bucal. Considerando fatores sistêmicos associados à distúrbios em saúde, as fissuras labiopalatinas estão relacionadas a muitas alterações que modificam o estado de saúde (9-11).

O acompanhamento e o tratamento da região dentofacial em pacientes com FLP requerem um planejamento de tratamento multidisciplinar desde os estágios iniciais de desenvolvimento (12). Portanto, a determinação da idade dentária é importante para estabelecer o curso do tratamento nesses pacientes. Para os ortodontistas, determinar o desenvolvimento dentário é importante para o planejamento do tratamento das diversas maloclusões relacionadas ao crescimento maxilofacial; a capacidade de estimar com precisão as fases e estágios do desenvolvimento dentário pode influenciar o curso do tratamento ortodôntico. Em geral, a idade dentária pode ser determinada com base em uma avaliação da erupção ou formação do dente (13-16).

Alterações no desenvolvimento dentário são observadas em pacientes com fissura labiopalatina. Os sujeitos com fissura labiopalatina apresentam maior frequência de assimetria no desenvolvimento de elementos dentários homólogos (17). Além disto, conforme Ranta (18), a formação da dentição permanente é atrasada nos indivíduos com fissura. De acordo com o autor, este atraso varia entre 0,3 e 0,7 anos e ocorre para todos os elementos dentários, tanto no arco superior como no inferior.

A análise de radiografias é um artifício fundamental na classificação dos ciclos de formação dentária e codificação dos dentes de acordo com estágios previamente

determinados, como as metodologias propostas por Demirjian, Goldstein e Tanner (19).

Nolla (20) realizou uma pesquisa com o propósito de estudar o desenvolvimento da dentição permanente desde o início até o final da calcificação dentária. Contando com uma amostra de 50 pacientes, sendo 25 pacientes do sexo masculino e 25 do sexo feminino em Michigan (EUA), foram analisados os dentes incisivos centrais e laterais, caninos, primeiros e segundos pré-molares e os segundos e terceiros molares inferiores permanentes através de radiografias intra e extrabuciais, propondo uma classificação de desenvolvimento dentário. Houve poucas diferenças no desenvolvimento entre os lados direito e esquerdo na mesma criança, e nenhuma em relação a mineralização entre o sexo masculino e feminino.

Moorrees, Fanning e Hunt (21), por meio de um estudo radiográfico, analisaram a mineralização dentária de elementos permanentes uni e multirradiculares através de 14 estágios elegidos aleatoriamente. A avaliação foi feita por meio de radiografias panorâmica e laterais oblíquas de mandíbula e incluem também dados sobre os terceiros molares. Mostraram gráficos sobre a cronologia da formação dentária, que, segundo os autores, poderiam ser utilizados, sem, no entanto, servirem como padrão universal para o estudo do desenvolvimento dentário. Observaram que o sexo feminino apresentou desenvolvimento dentário precoce em relação ao masculino.

Demirjian, Goldstein e Tanner (19) sugeriram um novo método para reconhecimento da idade dentária embasado na forma e proporção do comprimento da raiz em desenvolvimento. Para isto, foram estudadas radiografias panorâmicas de 2.928 crianças e adolescentes franco-canadenses, de ambos os sexos (1446 homens e 1482 mulheres), com idades que variavam entre 3 e 17 anos. Os autores distribuíram as fases de maturação em oito estágios, de A ao H, que foram estabelecidos para cada dente no lado esquerdo mandibular de acordo com os critérios de desenvolvimento do dente, como agrupamento de dentina e formação da parede pulpar, apresentados no anexo III. No primeiro momento, cada elemento dentário é classificado de acordo com os 8 estágios propostos pelo método (APÊNDICE II). Após a classificação dos elementos dentários em um dos estágios de desenvolvimento, os mesmos são convertidos em valores numéricos (APÊNDICE III) de acordo com o sexo e segundo as orientações do autor (ANEXO IV). Em seguida, os valores referentes aos sete dentes avaliados na radiografia

panorâmica são somados (APÊNDICE IV). Esta soma corresponde ao escore de maturidade, que é representado em uma escala de 0 a 100, os quais são indicados por meio de duas tabelas: uma para o sexo masculino (ANEXO V) e outra para o sexo feminino (ANEXO VI), nas quais o escore de maturidade é convertido na idade dentária. Cada etapa recebeu uma pontuação e as pontuações totais foram comparadas com as idades dentárias correspondentes em uma tabela em ordem cronológica. De acordo com os pesquisadores, esse sistema é útil para pacientes com idades de 3 a 17 anos. A justificativa para usar apenas os dentes inferiores esquerdos neste sistema foi atribuída à correspondência exata entre os lados direito e esquerdo.

Vários métodos estatísticos têm sido propostos para a estimativa da idade dos dentes humanos, contudo existe a necessidade de maiores conhecimentos sobre o desenvolvimento dentário e suas variações de acordo com os grupos étnicos e populacionais em termos de desenvolvimento. As diferenças de desenvolvimento, maturação e idade dental podem variar entre regiões dentro de um mesmo país. O método de Demirjian demonstra alta precisão quando correlaciona à idade dentária com a idade cronológica, ressaltando a importância da avaliação dos padrões étnicos para a adequada avaliação da estimativa de idade, maturação e idade dentária de acordo com a idade cronológica (19).

De acordo com Esan (22) em sua metanálise, foi verificado que o método de Demirjian tem boa aplicação em termos de determinação de escores de maturidade. No entanto, a precisão das estimativas de idade pelo método de Demirjian é confundida pela variação da população ao converter os escores de maturidade em idades dentais. Para a maior precisão da estimativa de idade deve ser avaliado os padrões específicos da população, ao invés de um padrão universal ou métodos desenvolvidos em outras populações.

Lai, King e Wong (23) investigaram a existência de atraso no desenvolvimento dentário de crianças chinesas com fissura labiopalatina. Os autores avaliaram 231 crianças com fissura (123 meninos e 108 meninas), com idades entre 3 e 12 anos. Foi utilizado um grupo controle formado por 231 crianças sem fissura, de mesmo sexo e com idade e radiografia panorâmica em data coincidente com as das crianças do grupo caso, aceitando uma variação de até 30 dias. O método de Demirjian, Goldstein e Tanner foi utilizado para avaliar o desenvolvimento dentário. Os autores observaram um atraso estatisticamente significativo no desenvolvimento

dentário das crianças do grupo caso de 0,4 anos (4,4 meses) em comparação ao grupo controle.

Cortés et al. (24) observaram em um estudo cujo objetivo era estimar a idade cronológica dos sujeitos a partir da idade dentária, mostrando os diferentes estágios de desenvolvimento dentário pelo método de Nolla em uma amostra da população espanhola considerando o sexo, a faixa etária e o desenvolvimento das duas arcadas dentárias. A amostra foi constituída por 604 radiografias panorâmicas correspondentes a crianças espanholas (302 homens e 302 mulheres) com idades entre os 4 e 14 anos. Em Espanhois, a idade dentária foi subestimada (em relação a cronológica) pelo método de Nolla. Porém, em crianças de 4-6,9, a idade dentária foi superestimada.

No estudo realizado por Gutiérrez e Ortega-Pertuz (25), foram comparados os métodos de Nolla, Demirjian e Moorrees para cálculo de idade dentária para fins forenses. Foram selecionadas 512 radiografias panorâmicas de indivíduos de ambos os sexos residentes em Maracaibo, Estado de Zulia, Venezuela (272 mulheres, 240 homens). Os sujeitos selecionados estavam na faixa de idade cronológica de 6 a 18 anos. A amostra total revelou superestimação da idade para o método de Demirjian ($-0,14 \pm 1,45$), enquanto, um sub-cálculo foi observado para o método de Nolla e Moorrees et al. Essa subestimação foi maior para o método de Moorrees et al ($2,63 \pm 2,09$) quando comparado ao método de Nolla ($0,42 \pm 1,38$) e as diferenças entre ID e IC foram estatisticamente significativas. Na amostra total estudada, determinou-se que o método de Demirjian foi o mais acurado.

Em chineses, o método de Nolla foi mais confiável que o método de Demirjian. Han et al. (26) avaliaram a precisão dos métodos de Demirjian, Willems e Nolla para estimativa da idade dentária em uma amostra da população do norte da China. O estudo consistiu em 2.000 radiografias panorâmicas (1.000 de homens e 1.000 de mulheres) com idade entre 5 e 14 anos. Embora o método Demirjian seja freqüentemente usado em indivíduos chineses para propósitos legais e médicos, os métodos Willems e Nolla eram mais confiáveis do que o método Demirjian de acordo com os autores. Entre os três métodos, a precisão nos assuntos do norte da China foi mais alta para o método Nolla. Portanto, recomenda-se avaliar a precisão de diferentes métodos antes de avaliar a idade em populações específicas.

Já Singh et al. (27) realizaram um estudo transversal com 900 crianças de origem do norte da Índia, (masculino = 458; feminino = 442) com idades entre 10 e

16 anos. A radiovisiografia digital do segundo molar mandibular permanente foi escolhida. Cada imagem foi avaliada quanto à idade dentária média usando o método de estimativa de idade de Nolla e foi comparada com a idade cronológica média das crianças no grupo de estudo. O estudo foi realizado para avaliar a aplicabilidade do método de estimativa de idade de Nolla na população do norte da Índia. A idade dentária média foi significativamente subestimada em $(1,8 \pm 5,5)$ meses em 900 crianças. A tendência de subestimação foi mais nos homens $((2,5 \pm 4,2)$ meses) do que nas mulheres $((1,1 \pm 6,4)$ meses). Ambos os sexos apresentaram subestimação da idade cronológica até os 14 anos. Porém, a idade dentária e a idade cronológica tornaram-se semelhantes aos 14 anos, e posteriormente foi observada uma superestimação da idade cronológica (p valor $> 0,001$). O método de estimativa de idade de Nolla usando radiovisiógrafo para segundo molar inferior se mostrou um método confiável em crianças de origem do norte da Índia, embora tenha subestimado a idade cronológica.

Tomás et al. (28) compararam a precisão da estimativa da idade cronológica a partir da idade dentária medida com os métodos de Nolla e Demirjian numa amostra portuguesa e espanhola, considerando as variáveis sexo e idade. A amostra foi composta por 821 radiografias panorâmicas de indivíduos saudáveis portugueses ($n = 270$) e espanhóis ($n = 551$) de 4 a 34 anos. A idade dentária foi calculada para cada método. O método de Demirjian superestimou a idade real dos participantes e o método Nolla subestimou. A acurácia de ambos os métodos variou entre os sexos e as faixas etárias. Ambos os métodos foram considerados mais precisos com os homens.

Miloglu et al. (29) buscaram avaliar se o método de Nolla era ou não apropriado para crianças turcas para a determinação da ID. Um grupo de 719 crianças com idades entre 6 e 18 anos foi incluído no estudo. Ambos os sexos foram subestimados na maturidade dentária quando comparados com as amostras de referência no total $(-0,3$ anos) ($p < 0,01$). As diferenças nas meninas foram estatisticamente significativas no total e em todos os grupos, exceto para 7-7,9. As diferenças em meninos entre as IDs e ICs não foram estatisticamente significativas no total e em todos os grupos, exceto para 7-7,9 e 8-8,9. Embora a precisão desse método fosse adequada para meninos, de acordo com os achados, ele não era adequado para meninas.

No estudo realizado por Gupta et al. (30) buscaram avaliar a confiabilidade da estimativa da idade usando o método de estimativa da idade dental de Demirjian seguindo as fórmulas de regressão e fórmulas específicas da Índia. De acordo com o estudo realizado em 20 sujeitos da faixa etária de 8 a 13 anos, foi descoberto que o método de Demirjian mostrou diferença menos significativas na idade cronológica e dentária dos pacientes em comparação com o método de Nolla.

Sachan e colaboradores (31) avaliaram a idade esquelética usando mão-punho, bem como radiografias periapicais de maxilar e canino inferior e encontrar a correlação entre as idades esquelética, dentária e cronológica. Noventa crianças indianas saudáveis na faixa etária de 9 a 13 anos, compreendendo igual número de homens e mulheres foram incluídos no estudo. Houve alta correlação entre o indicador de maturação esquelética e calcificação canina para homens e mulheres (0,635, 0,891). Concluíram que as mulheres são mais avançadas na maturação esquelética do que os homens. A idade cronológica mostrou correlação inconsistente com a ID e idades esqueléticas. Concluiu-se que os estágios de calcificação canina também podem ser usados para avaliar a maturidade esquelética.

A literatura mostra várias anomalias em indivíduos com FLP, como o atraso na maturação dentária, comparado com indivíduos sem fenda (32-39). Entretanto, não foram encontrados estudos com este enfoque realizados na população brasileira da região nordeste. Sendo assim, este trabalho teve como objetivo geral avaliar o desenvolvimento radicular de pacientes nascidos com fissura de lábio e/ou palato atendidos no Serviço de Fissuras do Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW/UFPB), comparando-as com indivíduos atendidos no Serviço de Ortodontia da Associação Brasileira de Odontologia da Paraíba (ABO/PB) que não apresentam essas fissuras. Como objetivos específicos, determinar se existia diferença no desenvolvimento radicular em pacientes nascidos com FLP comparado com pessoas que nasceram sem o defeito e determinar se existem diferentes padrões de tempo de desenvolvimento dentário, levando em consideração a idade cronológica do indivíduo. Os resultados obtidos poderão oferecer um melhor embasamento científico para os profissionais que realizam o acompanhamento e o tratamento desses pacientes, a fim de melhor orientar as condutas clínicas e decisões de tratamento, visando à reabilitação funcional e estética integral desses indivíduos.

2. CAPÍTULO 1

O manuscrito a seguir foi aceito para publicação no periódico “*Journal of Dentistry for Children*”.

Distinct Patterns of Dental Age and Chronological Age: Longitudinal Evaluation of Individuals Born with or without Oral Clefts

Divanildo Dantas Júnior¹, Rosa Helena Wanderley Lacerda², Alexandre Rezende Vieira³

¹DDS, Graduate Student, Graduate Program in Dentistry, Universidade Federal da Paraíba

²DDS, MS, Graduate Student, Graduate Program in Dentistry, Universidade Federal da Paraíba

³DDS, MS, PhD, Full Professor, Department of Oral Biology, School of Dental Medicine, University of Pittsburgh

Corresponding author: Alexandre R. Vieira, 412 Salk Pavilion, Department of Oral Biology, School of Dental Medicine, University of Pittsburgh, 335 Sutherland Street, Pittsburgh, PA, 15261, USA. Phone #: 412-383-8972. FAX #: 412-624-308-. Email: arv11@pitt.edu

The authors have no conflict of interest to declare.

D.D.Jr. and R.H.W.L. obtained and analyzed data, and critically revised the manuscript.

A.R.V. conceived the ideas and wrote first draft of the manuscript.

Acknowledgements

The authors thank all subjects that participated in the study.

Abstract

Background. Dental development is delayed in individuals born with oral clefts.

Hypothesis. Although dental development appears to be delayed, there is variation among people and a range of more and less severe delays can be seen.

Design. Dental maturation was estimated by the Demirjian method in 402 individuals aged 7 to 12 years (201 born with clefts and 201 born without clefts). The differences between dental age and chronological age between groups were compared using the Mann-Whitney test with an alpha of 0.05. A subset of 50 individuals in each group had at least two panoramic radiographs at least two years apart. These were analyzed to determine dental maturation trajectories in comparison with chronological age to identify individuals with different patterns of development.

Results. Individuals born with oral clefts had, on average, two months of delay in dental maturation in comparison to those born without a cleft. We identified five patterns of differences between dental and chronological age. These distributions were statistically significant different ($p < 0.001$).

Conclusions. Individuals who are born with cleft lip and palate have delayed tooth maturation and a high frequency of greater delays in tooth maturation over time, compared to individuals born with no clefts.

Keywords: Cleft Palate; Cleft Lip; Dental Development; Dental Age Estimation

Introduction

There is great interest in the precise determination of dental maturity, since it is one of the most reliable indicators of chronological age estimation used for criminal, forensic, and anthropologic purposes.¹⁻⁵ Not even chromosomal abnormalities such as the ones seen in Down syndrome or Williams syndrome alter dental maturation.⁶ However, obesity appears to accelerate dental maturation,⁷⁻¹² and cleft lip and palate appears to delay it. Delayed permanent tooth formation of 0.3 to 0.9 years has been consistently shown for individuals born with oral clefts, in comparison to individuals born without the defect.¹³⁻²³ In populations, dental maturity falls under a normal distribution curve with the majority of people within one standard deviation from the mean dental maturity. This is a typical behavior of a trait with multifactorial inheritance and it is of interest to identify individuals that are more than three standard deviations of the mean.

Cleft lip with or without cleft palate is a common craniofacial anomaly that affects on average 1 in every 700 births. Individuals affected have a lifetime series of needs that range from psychological to genetic counseling.²⁴ One of the main aspects of the treatment of individuals born with cleft lip and palate is their need to have orthodontic intervention and the delay in dental maturation has a potential to

impact treatment planning. The delay of 0.3 to 0.9 years on average¹³⁻²³ however has little clinical significance, but it may be relevant for certain individuals that may present with longer delays. Typically, the description of the proportion of individuals more severely delayed is not included. Therefore, we aim to determine the proportion of individuals with more severe delays in dental maturation. Further, we aim to determine if there are different patterns of dental development timing taking into consideration the chronological age of the individual.

Subjects and Methods

The protocol of this study was approved by both the Ethics Committee of the Hospital Universitário Lauro Wanderley – HULW, at Universidade Federal da Paraíba (UFPB) and the University of Pittsburgh Institutional Review Board. Panoramic radiographs of 201 individuals ages 7 to 12 years born with oral clefts were used for this study (174 were born with cleft lip with cleft palate, 90 of those were females; 22 were born with cleft lip only, ten females; and five females were born with cleft palate only). These individuals had complete records, no diagnosed syndromes or concomitant diseases, radiographs of poor quality, or evidence of tooth agenesis or missing permanent teeth in the mandibular left arch. Panoramic radiographs of individuals born without clefts matched by sex and with ages within two months of each individual born with clefts were selected to serve as a comparison group (out of the 201, 42 were younger than the individuals born with cleft lip and palate, 46 were older, and 113 were the same age in years). The same inclusion criteria were used for the selection of the comparison group. STROBE guidelines were followed for the presentation of the results.

One single examiner (D.D.Jr.) recorded all data. Intra-examiner agreement was assessed by a second evaluation of ten radiographs after two weeks with a kappa of 1.0 (total of 70 teeth, seven teeth per radiograph). Dental maturation was estimated by the Demirjian method.²⁵ The sample size of the study had 80% power with an alpha of 0.05 for detecting a statistical significant difference of 4% between dental age and chronological age of individuals born with clefts in comparison to individuals born without clefts. After the estimation of the dental age, that was compared to the chronological age of the individual to determine if they matched or if the dental maturation was delayed or advanced. Differences between dental age and chronological age of the individuals born with or without clefts were compared using the Mann-Whitney test with an alpha of 0.05. A subset of 50 individuals in each group had at least two panoramic radiographs with at least two years of difference. We used these to determine trajectories of dental maturation in comparison to the chronological age to identify individuals with distinct patterns of development. We selected the oldest and latest radiographs available for this analysis. Differences between the dental age and chronological age (delta) were determined. Among the 50 individuals born with cleft lip and palate, the mean age at the moment when the first radiograph was taken was eight years and five months (ranging from seven years to twelve years and seven months). The mean age at the moment when the second radiograph was taken for this group was eleven years and three months (ranging from nine years and five months to 14 years and eleven months). Among the 50 individuals that served as comparison, the mean age at the moment when the first radiograph was taken was eight years and nine months (ranging from seven years to twelve years and eleven months). The mean age at the moment when when the second radiograph was taken for the comparison group was eleven years and

four months (ranging from nine years and two months to 14 years and eleven months).

Results

Individuals born with oral clefts had on average two months of delayed dental maturation in comparison to individuals born without clefts (Table 1), which is not clinically relevant. However, it was possible to identify individuals that were more delayed than others (110 were born with cleft lip and palate, 46 of those were females; 13 were born with cleft lip only, three were females, and one female was born with cleft palate only). This distribution by cleft type, however, it was not statistically significant different ($p=0.14$).

The analysis of two time points on 50 matched individuals by sex and age allowed the identification of five patterns of difference between dental age and chronological age (delta, Figure 1). There were individuals that had dental age ahead of chronological age and they became more advanced (pattern 1), there were individuals that had dental age ahead of chronological age but this difference decreased over time (pattern 2), there were individuals that had their dental age behind their chronological age and this difference accentuated (pattern 3), there were individuals that had dental age behind their chronological age and this difference decreased (pattern 4), and there were individuals that had dental age behind their chronological age and that difference stayed the same over time (pattern 5). No individuals had delayed dental age at one point that became ahead of the chronological age over time and vice-versa. The group of patients born without clefts had the majority of cases (33 out of 50) with dental age ahead of chronological age

(20 in pattern 1 and 13 in pattern 2). Among the individuals born with clefts, 36 out of 50 had their dental age behind their chronological age (23 had pattern 3, 11 had pattern 4, and two had pattern 5).

Despite the fact that individuals born with clefts had the same patterns of individuals born without clefts, there was variation between the two groups. The mean difference of the dental age in the second panoramic radiograph assessment (T2) and the dental age in the first panoramic radiograph assessment (T1) was -0.92 for individuals born with clefts and 0.5 in the unaffected individuals used as comparison (Figure 2). The five patterns are plotted in Figure 3 and those distributions are statistically significant different ($p=0.0002$). The number of individuals that had differences in dental age and chronological age that were larger than six months, which potentially have more important clinical repercussions, included 54 (28 females) born with clefts (48 born with cleft lip and palate and six with cleft lip only), and 13 individuals (six females) born without clefts. These distributions according to age are shown in Table 1.

Discussion

Our study confirms early findings¹³⁻²³ suggesting that dental age in individuals born with cleft lip and palate is delayed in comparison with the chronological age. The difference of two months on average that we found however is not clinically relevant. Although it has been suggested that the difference in dental age versus chronological age is more apparent earlier in life (5 to 9 years of age) and it is not apparent later (9-13 years of age),²² our data showed a difference at the age of 12, for individuals born with cleft lip and palate having a delayed dental age in

comparison to the chronological age. We also analyzed cleft lip with or without cleft palate with cleft palate alone since there were just five individuals and deleting them made no difference for the results whatsoever.

Most relevant however is identifying the subset of individuals in which differences between dental age and chronological age may be more accentuated and have consequences for clinical decision making. We found that the chance of having important differences (more than six months) between dental age and chronological age is four times higher in individuals born with clefts.

The two time-point analysis unveiled four patterns that were found in both among the individuals born with clefts and the unrelated unaffected individuals. One fifth pattern was found in two individuals born with bilateral cleft lip and palate. These results were remarkable because pattern 3 may affect the treatment planning and decisions regarding the ideal time for orthodontic procedures. Dental development, especially in the lower canines and second molars is used to assess skeletal growth maturation,²⁵⁻²⁷ as well as the cervical vertebral maturation,^{28,29} and hand and wrist maturation.³⁰ The high frequency of dental age delay and the most common pattern involving a delay that accentuated over the years may be a possible sign of delayed growth spurt and of deficiencies in skeletal maturation in individuals born with cleft lip and palate. Individuals born with cleft lip and palate seems to have a wider range of variation in change in dental development from T1 to T2 (Figure 2). It also appears that the individuals born with cleft lip and palate are most likely to continue to increase the delta age (difference between dental age and chronological age). These findings are in line with the fact that individuals born with cleft lip and palate are more likely to have changes in the dentition, in particular agenesis and other dental anomalies, which suggests the contribution of genetic variation.²⁴

Obesity accelerates dental maturation⁷⁻¹² and weight was something that was not considered in these analyses. Although this may be a limitation, the levels of obesity in the population studied are much smaller than the ones found in North America as an example.³¹ There is a general discussion in the literature of which method is best to estimate dental age. The best estimate suggests that there is no perfect method: the Demirjian method overestimates age whereas the Nolla and Moorees et al methods underestimate age.³² The overestimation of ages reported regarding the Demirjian method are different between the sexes. Males aged up to 16 years are overestimated by 0.62 years and females aged up to 16 years by 0.74 years.³³ However, the Demirjian method is widely accepted and the impact on our results when it comes to the definition of the patterns we are presented is likely unimportant.

The differences presented here are likely due to individual genetic variation and our future work aims to test the hypothesis that specific variants in genes involved in dental development are associated with specific patterns defined by calculating the differences (delta) between dental age and chronological age in distinct time points.

Conclusion

In summary, we suggest that there are multiple patterns of the pace of dental development, which are reflected on the difference between dental age and chronological age. Identification of these patterns may be useful for clinical management and planning of orthodontic needs. In particular, identifying individuals that may have bigger differences between dental and chronological ages may be

something useful. Apparently, as many as 14% of individuals have a difference of more than six months between dental and chronological ages. This frequency is as high as 58% if the individual is born with oral clefts. Strategies for gathering this information in the clinic may include sequential targeted radiographs and customizing orthodontic planning and/or mechanics for each case depending on the trajectory of dental development.

Bullet Points

- Individuals born with clefts have delayed dental maturation
- For some individuals, this difference may be bigger than 6 months and have clinical relevance for specific treatments
- Differences between dental maturation and chronological age will vary depending on the individual, with some having delays in dental maturation, and others having no delays or even having maturation that is ahead of their chronological ages

References

1. Lewis JM, Senn DR. Dental age estimation utilizing third molar development: A review of principles, methods, and population studies used in the United States. *Forensic Science International* 2010;20:79-83.
2. McKenna CJ, James H, Taylor JA, Townsend GC. Tooth development standards for South Australia. *Australian Dental Journal* 2002;47:223-227.

3. Celik S, Zeren C, Çelikel A, Yemgil E, Altan A. Applicability of the Demirjian method for dental assessment of southern Turkish children. *Journal of Forensic and Legal medicine* 2014;15:1-5.
4. Sisman Y, Uysal T, Yagmur F, Ramoglu SI. Third-molar development in relation to chronologic age in Turkish children and young adults. *The Angle Orthodontist* 2007;77:1040-1045.
5. Uzuner FD, Kayginiz E, Darendeliev N. Defining dental age for chronological age determination, post mortem examination and autopsy. In: Dogan KH. *Current issues from death to laboratory analysis*. IntechOpen, 2017. doi:10.5772/intechopen.71699.
6. Pinchi V, Vitale G, Pradela F, Farese L, Focardi M. Dental age estimation in children with chromosomal syndromes. *J Forensic Odontostomatol* 2018;1:44-52.
7. Hilgers KK, Akridge M, Scheetz JP, Kinane DF. Childhood obesity and dental development. *Pediatr Dent* 2006;28:18-22.
8. Costacurta M, Sicuro L, Di Renzo L, Condò R, de Lorenzo A, Docimo R. Childhood obesity and skeletal-dental maturity. *Eur J Paediatr Dent* 2012;13:128-132.
9. Mack KB, Phillips C, Jain N, Koroluk LD. Relationship between body mass index percentile and skeletal maturation and dental development in orthodontic patients. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2013;143:228-234.
10. Hedayati Z, Khalafinejad F. Relationship between body mass index, skeletal maturation and dental development in 6- to 15-year old orthodontic patients in a sample of Iranian population. *J Dent (Shiraz)* 2014;15:180-186.
11. Carneiro JL, Caldas IM, Afonso A, Cardoso HF. Examining the socioeconomic effects on third molar maturation in a Portuguese sample of children, adolescents and young adults. *Int J Legal Med* 2017;131:235-242.

12. Modesto A, Jacas CA, Kim SM, Desman A, West I, Lebow M, Littlejohn C, Deeley K, Studen-Pavlovich D, Vieira AR. Childhood obesity, genetic variation, and dental age. *Pediatr Dent* 2019;41:132-135.
13. Bailit HL, Doykos JD, Swanson LT. Dental development in children with cleft palates. *J Dent Res* 1968;47:664.
14. Fishman LS. Factors related to tooth number, eruption time, and tooth position in cleft palate individuals. *ASDC J Dent Child* 1970;37:303–306.
15. Ranta R. 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* 1972;68:58–66.
16. Ranta R. Comparison of tooth formation in noncleft and cleft-affected children with and without hypodontia. *ASDC J Dent Child* 1982;49:197–199.
17. Ranta R. Associations of some variables to tooth formation in children with isolated cleft palate. *Scand J Dent Res* 1984;92:496–502.
18. Harris EF, Hullings JG. Delayed dental development in children with isolated cleft lip and palate. *Arch Oral Biol* 1990;35:469–73.
19. Borodkin AF, Feigal RJ, Beiraghi S, Moller KT, Hodges JS. Permanent tooth development in children with cleft lip and palate. *Pediatr Dent* 2008;30:408–413.
20. Lai MC, King NM, Wong HM. Dental development of Chinese children with cleft lip and palate. *Cleft Palate Craniofac J* 2008;45:289–296.
21. Tan ELY, Kuek MC, Wong HC. Dental maturation of unilateral cleft lip and palate. *Ann Maxillofac Surg* 2012;2:158-162.
22. Tan ELY, Kuek MC, Wong HC, Yow M. Longitudinal dental maturation of children with complete unilateral cleft lip and palate: A case-control cohort study. *Orthod Craniofac Res* 2017;20:189-195.

23. Huyskens RWF, Kataros C, Van't Hof MA, Kuijpers-Jagtman AM. Dental age in children with a complete unilateral cleft lip and palate. *Cleft Palate Craniofac J* 2006;43:612-615.
24. Vieira AR. Genetic and environmental factors in human cleft lip and palate. *Front Oral Biol* 2021;16:19-31.
25. Surendran S, Thomas E. Tooth mineralization stages as a diagnostic tool for assessment of skeletal maturity. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2014; 145:7–14.
26. Coutinho S, Buschang PH, Miranda F. Relationships between mandibular canine calcification stages and skeletal maturity. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1993; 104:262–268.
27. Kumar S, Singla A, Sharma R, Viridi MS, Anupam A, Mittal B. Skeletal maturation evaluation using mandibular second molar calcification stages. *Angle Orthod* 2012;82:501–506.
28. Perinetti G, Contardo L, Castaldo A, McNamara JA, Franchi L. Diagnostic reliability of the cervical vertebral maturation method and standing height in the identification of the mandibular growth spurt. *Angle Orthod* 2016;86:599–609.
29. Baccetti T, Franchi L, McNamara JA. The Cervical Vertebral Maturation (CVM) method for the assessment of optimal treatment timing in dentofacial orthopedics. *Sem Orthod* 2005;11:119–129.
30. Beit P, Peltomäki T, Schätzle M, Signorelli L, Patcas R. Evaluating the agreement of skeletal age assessment based on hand-wrist and cervical vertebrae radiography. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2013;144:838–847.
31. Silva KS, Silva RCR, Duarte MFS, Lopes AS, Silva FM. Undernutrition and obesity associated with high blood pressure in children and adolescents from João Pessoa, Paraíba, Brazil. *Pediatr Cardiol* 2009;30:248-255.

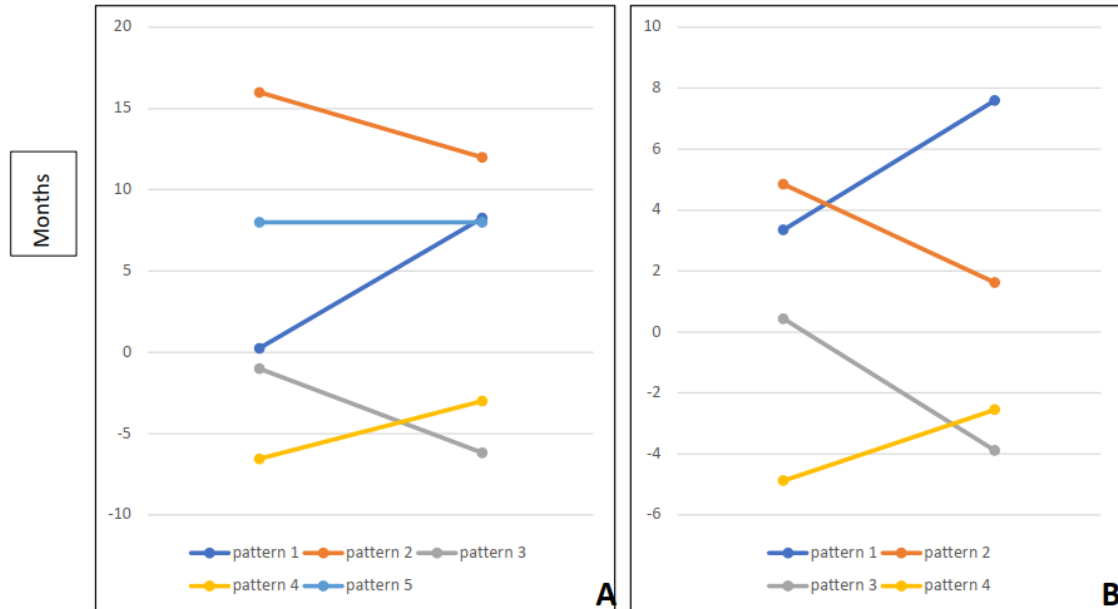
32. Martínez-Gutiérrez VM, Ortega-Pertuz AI. Comparison of Nolla, Demirjian and Moorrees methods for dental age calculation for forensic purposes. *Rev Odontol Mex* 2017;21:e151-e159.
33. Esan TA, Yengopal V, Schepartz LA. The Demirjian versus the Willems method for dental age estimation in different populations: A meta-analysis of published studies. *PLoS One* 2017;12:e0186682.

Table 1. Difference between dental age and chronological age (delta) of individuals born with or without oral clefts.

Age (Years)	N in each group	Individuals born with clefts			Individuals born without clefts			Mann-Whitney p-value
		Range of differences (minimum/maximum)	Number of individuals with 6 or more months of dental age delay	Number of individuals with 6 or more months of dental age advance	Range of differences (minimum/maximum)	Number of individuals with 6 or more months of dental age delay	Number of individuals with 6 or more months of dental age advance	
7	28	+0.60 (-17 /+12)	1	6	+0.35 (-5/+6)	0	1	0.88
8	30	-1.27 (-12/+15)	4	1	-0.7 (-6/+5)	1	0	0.54
9	27	-0.92 (-11/+18)	7	3	+0.44 (-6/+6)	1	1	0.04
10	27	-1.26 (-12/+13)	6	4	+0.55 (-6/+7)	1	1	0.09
11	38	-1.71 (-20/+10)	7	4	+0.26 (-6/+8)	1	2	0.2
12	36	-3.39 (-19/+12)	10	1	+1.31 (-6/+12)	1	3	0.000001
Total	186	-1.44 (-20/+18)	35	19	+0.39 (-6/+12)	5	8	0.000001

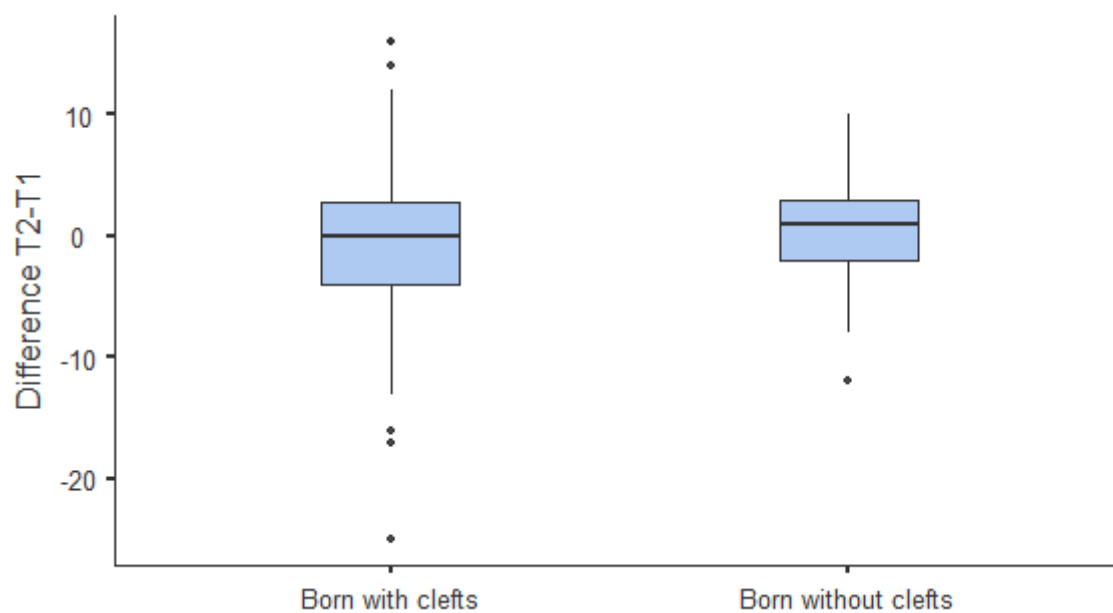
Note: Of the 201 individuals in each group that were included in this study, 186 were used in the analysis which the results are described in the table. Thirty-five of those and an additional 15 individuals were included in the analysis of patterns shown in Figure 1.

Figure 1. Five patterns of differences between dental age and chronological age (in months, y axis) over time were identified both among individuals born with clefts (A) and unaffected unrelated individuals (B).



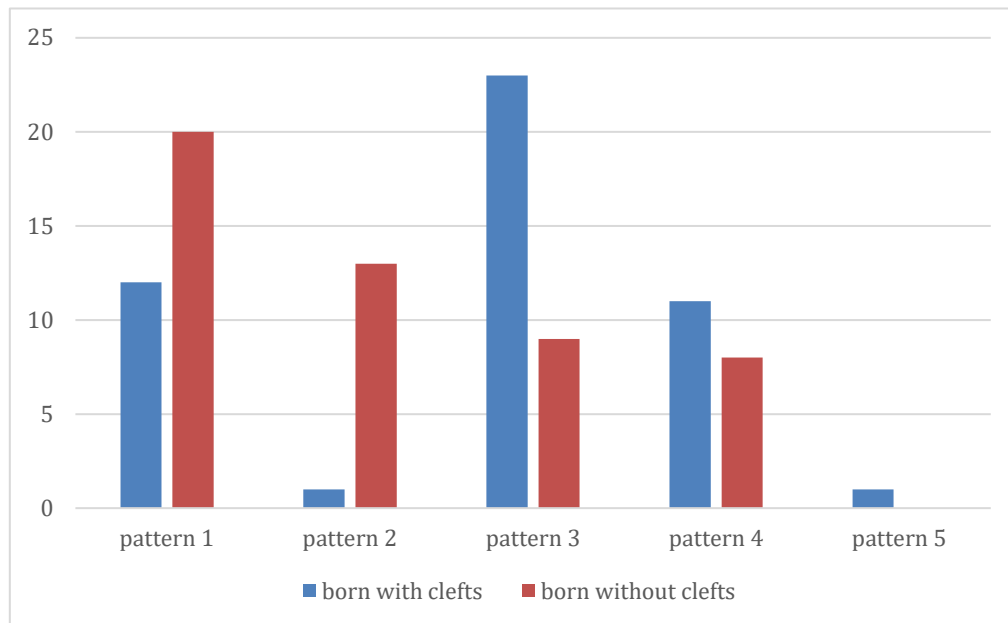
Note: First point is initial estimate and second point a is the latest estimate (x axis). Where as some individuals decrease over time the difference between dental age and chronological age (delta), others increase, and some stay the same.

Figure 2. Difference between the two panoramic radiographic assessments (T2-T1) in individuals born with clefts in comparison to unaffected unrelated individuals.



Note: Much larger variation of the deltas can be seen among the individuals born with cleft lip and palate.

Figure 3. Distribution of the five patterns in the individuals born with clefts and without clefts.



Note: All first four patterns are presente in both groups, with patterns 1 and 2 more prevalent am on individuals born without clefts and patterns 3 and 4 more prevalent among individuals born with cleft lip and palate.

3. CONSIDERAÇÕES GERAIS

O presente estudo permitiu identificar padrões de desenvolvimento dentário (DD) em indivíduos nascidos com FLP antes não descritos na literatura.

Nosso estudo confirma as primeiras descobertas sugerindo que a idade dentária (ID) em indivíduos nascidos com fissura labiopalatina está atrasada em comparação com a idade cronológica (IC). Embora tenha sido sugerido que a diferença na idade dentária em relação à idade cronológica seja mais aparente no início da vida (5 a 9 anos de idade) e não seja aparente mais tarde (9-13 anos de idade), nossos dados mostram diferença aos 12 anos, para os indivíduos nascidos com fissura labiopalatina, com idade dentária tardia em comparação com a idade cronológica.

Mais relevante, entretanto, é identificar o subconjunto de indivíduos em que as diferenças entre a idade dentária e a idade cronológica podem ser mais acentuadas e ter consequências para a tomada de decisão clínica. Verificamos que a chance de haver diferenças importantes (mais de seis meses) entre a idade dentária e a cronológica é quatro vezes maior em indivíduos nascidos com fissuras.

A análise de dois pontos no tempo revelou quatro padrões que foram encontrados tanto entre os indivíduos nascidos com fissuras quanto entre os indivíduos não afetados. O quinto padrão foi encontrado em dois indivíduos nascidos com fissura labiopalatina bilateral. O grupo de pacientes nascidos sem fissuras apresentou a maioria dos casos (33 em 50) com idade dentária superior à cronológica (20 no padrão 1 e 13 no padrão 2). Entre os indivíduos nascidos com fissura, 36 em 50 apresentavam idade dentária inferior à cronológica (23 com padrão 3, 11 com padrão 4 e dois com padrão 5).

Esses resultados foram marcantes, pois o padrão 3 pode afetar o planejamento do tratamento e as decisões quanto ao momento ideal para os procedimentos ortodônticos. O DD, especialmente nos caninos inferiores e segundos molares, é usado para acessar a maturação do crescimento esquelético, bem como a maturação vertebral cervical e maturação de mão e punho. A alta frequência de retardo da ID e o padrão mais comum envolvendo um retardo que se acentuou ao longo dos anos podem ser um possível sinal de retardo do estirão de crescimento e de deficiências na maturação esquelética em indivíduos nascidos com fissura labiopalatina.

Os diferentes métodos utilizados para estimar a ID podem resultar em diferentes idades quando aplicado em diferentes populações, sendo assim, nosso estudo buscou estimar a ID baseada no método proposto por Demirjian (19).

De acordo com a meta-análise de Yan e colaboradores (40), o método de Demirjian (19) é o mais amplamente estudado internacionalmente em pesquisas odontológicas etárias. A vantagem da utilização de métodos internacionalmente utilizados é a possibilidade de comparação de diferentes populações/etnias.

Ressalta-se que os métodos para estimativa da idade dentária diferem não só com relação aos gráficos ilustrativos e códigos do desenvolvimento dentário, mas também com relação às tabelas propostas por cada método, que são aplicadas considerando o dimorfismo sexual e que convertem a classificação inicial do desenvolvimento dentário em idade dentária de cada indivíduo. As diferenças das idades estimadas pelos métodos podem ser justificadas considerando que foram desenvolvidos baseados em diferentes populações e também diferentes tamanhos de amostra. Demirjian (1973) avaliou a idade dentária de 2.928 crianças e adolescentes franco-canadenses e Nolla (1960) avaliou 50 crianças em Michigan (EUA).

Os resultados do presente estudo demonstram que o grupo de pacientes com FLP apresentou atraso da ID em relação ao grupo de pacientes sem o defeito aplicando o método de Demirjian (19). O atraso correspondeu a 2,0 meses, valor menor que o encontrado por Lai, King, Wong (23) que verificou atraso na população chinesa de 4,8 meses e Borodkin et al. (41) que observou atraso de 6,2 meses na população norte-americana. Esse achado corrobora com os resultados de outros estudos (32-39) que também observaram atraso no desenvolvimento dentário de pacientes com FLP utilizando a metodologia de Demirjian.

Nossos achados utilizando o método de Demirjian apresentaram idade dentária subestimada no grupo de pacientes com FLP e idade dentária superestimada no grupo de pacientes sem o defeito quando comparada à idade cronológica. Estudos anteriores demonstram que o método de Demirjian tende a superestimar a avaliação da ID e o método de Nolla a subestimar os valores da avaliação da ID quando aplicados em diferentes populações (32, 33, 35, 36, 37). Dessa forma nossos achados diferem dos mesmos, mostrando uma subestimação dos resultados da avaliação da ID com o uso do método de Demirjian em pacientes com FLP nascidos na região nordeste do Brasil.

A avaliação do desenvolvimento radicular em indivíduos nascidos com fissuras labiopalatinas traz consigo informações que norteiam o clínico e as equipes de tratamento e a relevância clínica dos resultados desta pesquisa traz consigo vários aspectos. Inúmeros estudos demonstraram a associação entre o desenvolvimento radicular dos elementos dentário e a maturação óssea (42-44), especialmente os caninos e segundos molares inferiores, comparando com os métodos de mão e punho e maturação das vértebras cervicais. Esta associação foi observada também em indivíduos nascidos com fissuras labiopalatinas (45). Os achados do presente estudo, sinalizam para um possível atraso na maturação óssea desses indivíduos, especialmente considerando que, na avaliação longitudinal, a maioria dos casos, ao longo da etapa de desenvolvimento dentário apresentou um déficit da idade dentária em relação à idade cronológica que piorou no intervalo avaliado.

O desenvolvimento dentário é um parâmetro importante utilizado na definição do momento ideal do início do tratamento ortodôntico, em suas diversas etapas. Em pacientes com fissuras labiopalatinas, o estabelecimento do momento ideal é crucial, porque envolve também a determinação do momento de etapas cirúrgicas necessárias. Ressaltamos neste contexto, o momento da realização das cirurgias de enxerto ósseo, cujo parâmetro baseia-se na formação radicular dos caninos ou incisivos laterais adjacentes à fissura. Iniciar o tratamento ortodôntico para preparo para o enxerto ósseo ou mesmo pós enxertia, antes do momento ideal poderá acarretar em tratamentos mais longos e custos desnecessários.

Por fim, ressaltamos estudos que sinalizam que os indivíduos que apresentam desenvolvimento radicular tardio, apresentam mais chance de apinhamentos dentários (46) e hipodontia (47-49). Estes dados, em indivíduos nascidos com fissuras labiopalatinas apresentam uma relevância singular, em função da elevada frequência dos diversos tipos de anomalias dentárias e presença freqüente de apinhamento em ambos os arcos dentários, que impactam na importância de ações em odontologia preventiva, odontopediatria e no planejamento da mecânica ortodôntica.

4. CONCLUSÃO

O desenvolvimento radicular de pacientes nascidos com FLP apresentou um atraso correspondente a 0,16 anos (2,0 meses) comparado a idade cronológica.

Todos os indivíduos nascidos com FLP apresentaram alterações no desenvolvimento radicular comparado com a idade cronológica em relação ao grupo de pessoas que nasceram sem o defeito.

Consisamente, sugerimos que existem múltiplos padrões de ritmo de desenvolvimento dentário, que se refletem na diferença entre a idade dentária e a idade cronológica. Aparentemente, até 14% dos indivíduos têm uma diferença de mais de seis meses entre as idades dentária e cronológica. Essa frequência chega a 58% se o indivíduo nascer com fissura oral.

REFERÊNCIAS*

1. Sousa GFT, Roncalli AG. Orofacial clefts in Brazil and surgical rehabilitation under the Brazilian National Health System. *Braz. oral res.* 2017;31(23).
2. Menezes R, Vieira AR. Dental anomalies as part of the cleft spectrum. *Cleft Palate Craniofac J.* 2008;45(4):414-9.
3. Proffit WR, Fields HW, Sarver DM. Os estágios iniciais do desenvolvimento. *Ortodontia contemporânea.* 2002;3:58-86.
4. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. Defeitos do desenvolvimento da região bucal e maxilofacial. *Patologia Oral e Maxilofacial*, 3. Ed. 2009;3:1-52.
5. Borges AR, Mariano L, Sá J, Medrado AP, Veiga PC, Reis SRA. Fissuras labiais e/ou palatinas não sindrômicas: determinantes ambientais e genéticos. *Revista Bahiana de Odontologia.* 2014;5(1):48-58.
6. Ranta R. Comparison of tooth formation in noncleft and cleft affected children with and without hypodontia. *ASDC J Dent Child.* 1982;9:197-9
7. Gonzales GA, Solís CEM, Ramírez ME, Romano JH, Corona MLM, Marquez AJI, et al. Factores de riesgo hereditarios y socioeconómicos para labio o paladar hendidos en Mexico. *Biomédica.* 2011;31(3):381-391.
8. Aquino SN, Parnaíba LMR, Martelli DRB, Swerts MSO, Barros LT, Bonan PRF, et al. Study of patients with cleft lip and palate with consanguineous parents. *Braz J ororhinolaryngol.* 2011;77(1):19-23.
9. Boehringer S, Lijn FDV, Liu F, Gunther M, Sinigerova S, Nowak S, et al. Genetic determination of human facial morphology: links between cleft-lips and normal variation. *Eur J Hum Genet.* 2011;19(11):1192-7.
10. Freitas JAS, Neves LT, Almeida ALPF, Garib DG, Suedam KT, Garib DG, et al. Rehabilitative treatment of cleft lip and palate: experience of the Hospital for Rehabilitation of Craniofacial Anomalies/USP (HRAC/USP) – Part 1: overall aspects. *J Appl Oral Sci.* 2011;8(1):9-15.
11. Toledo OA. Aspectos da cronologia de erupção dos dentes permanentes. Considerações sobre o efeito da urbanização na alteração da cronologia eruptiva. *Rev. Fac. Odont. Araçatuba.* 1965;1:47-64.
12. Rodrigues K, Sena MF, Roncalli AG, Ferreira MAF. Prevalence of orofacial clefts and social factors in Brazil. *Braz Oral Res.* 2009; 23(1):38-42.
13. Kaul R, Jain P, Saha S, Sarkar S. Cleft lip and cleft palate: Role of a pediatric dentist in its management. *Int J Pedod Rehabil* 2017;2:1-6.

14. Hägg U, Taranger J. Maturation indicators and the pubertal growth spurt. *Am J Orthod.* 1982; 82:299-309.
15. Willems G, Van Olmen A, Spiessens B, Carels C. Dental age estimation in Belgian children: Demirjian's technique revisited. *J Forensic Sci.* 2001;46:893-5.
16. Karadayi B, Afsin H, Ozaslan A, Karadayi S. Development of Dental Charts According to Tooth Development and Eruption for Turkish Children and Young Adults. *Imaging Science in Dentistry* 2014;44:103-13.
17. Harris EF, Hullings JG. Delayed dental development in children with isolated cleft lip and palate. *Arch Oral Biol.*, 1990;35:469-73.
18. Ranta R. A review of tooth formation in cleft lip/palate. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1986;90:11-18.
19. Demirjian A, Goldstein H, Tanner JM. A new system of dental age assessment. *Hum Biol.* 1973;45(2):211-27.
20. Nolla, CM. The development of permanent teeth. *J. Dent. Child.* 1960;4:254-266.
21. Moorrees CF, Fanning EA, Hunt EE. Age variation of formation stages for ten permanent teeth. *J Dent Res.* 1963;42(6):1490-1502.
22. Esan TA, Yengopal V, Schepartz LA. The Demirjian versus the Willems method for dental age estimation in different populations: A meta-analysis of published studies. *PLoS One.* 2017;12(11).
23. Lai MC, King NM, Wong HM. Dental development of Chinese children with cleft lip and palate. *Cleft Palate Cranio fac J.* 2008;45(3):289-96.
24. Cortés MMP, Rojo R, Martínez MRM, Pérez MD, Frutos JCP. Evaluation of the accuracy of the Nolla method for the estimation of dental age of children between 4-14 years old in Spain: A radiographic study. *Forensic Sci Int.* 2019;301:318-325.
25. Gutiérrez VMM, Pertuz AIO. Comparison of Nolla, Demirjian and Moorrees methods for dental age calculation for forensic purposes. *Rev Odont Mex.* 2017;21(3):151-159.
26. Han MQ, Jia SX, Wang CX, Chu G, Chen T, Hong Z, et al. Accuracy of the Demirjian, Willems and Nolla methods for dental age estimation in a northern Chinese population. *Arch Oral Biol.* 2020;118:104875.

27. Singh HV, Kalra N, Tyagi R, Khatri A. Dental age assessment of North Indian origin children using Nolla's method in mandibular second molar. *Egypt J Forensic Sci.* 2020;10:25.
28. Tomás LF, Mónico LS, Tomás I, Varela-Patiño P, Martin-Biedma B. The accuracy of estimating chronological age from Demirjian and Nolla methods in a Portuguese and Spanish sample. *BMC Oral Health.* 2014;14:160.
29. Miloglu O, Celikoglu M, Dane A, Cantekin K, Yilmaz AB. Is the assessment of dental age by the Nolla method valid for eastern Turkish children? *J Forensic Sci.* 2011;56(4):1025-1028.
30. Gupta R, Rajvanshi H, Effendi H, Afridi S, Vuyyuru KK, Vijay B, et al. Dental age estimation by demirjian's and nolla's method in adolescents of western Uttar Pradesh. *Journal of Head & Neck physicians and surgeons.* 2014;3(1):50-6.
31. Sachan K, Sharma VP, Tandon P, Verma SL, Srivastav K. To Establish the Validity of Dental Age Assessment using Nolla's Method on Comparing with Skeletal Age assessed by Hand-Wrist Radiographs. *Journal of Indian Orthodontic Society.* 2013;47:438-442.
32. Pöyry M, Nyström M, Ranta R. Tooth development in children with cleft lip and palate: a longitudinal study from birth to adolescence. *Eur J Orthod.* 1989;11(2):125-30.
33. Eerens K, Vlietinck R, Heidbüchel K, Van Olmen A, Derom C, Willems G, Carels C. Hypodontia and tooth formation in groups of children with cleft, siblings without cleft, and nonrelated controls. *Cleft Palate Craniofac J.* 2001;38(4):374-8.
34. Hazza'a AM, Rawashdeh MA, Al-Jamal AL, Al-Nimri KS. Dental development in children with cleft lip and palate: a comparison between unilateral and bilateral clefts. *Eur J Paediatric Dent.* 2009;10(2):90-4.
35. Tan EL, Yow M, Kuek MC, Wong HC. Dental maturation of unilateral cleft lip and palate. *Ann Maxillofac Surg.* 2012;2(2):158-62.
36. Almotairy N, Pegelow M. Dental age comparison in patients born with unilateral cleft lip and palate to a control sample using Demirjian and Willems methods. *Eur J Orthod.* 2018;40(1):74-81.

37. Tan ELY, Kuek MC, Wong HC, Yow M. Longitudinal dental maturation of children with complete unilateral cleft lip and palate: A case-control cohort study. *Orthod Craniofac Res.* 2017;20(4):189-195.
38. Tan ELY, Yow M, Kuek MC, Wong HC. Dental maturation of unilateral cleft lip and palate. *Ann Maxillofac Surg.* 2012;2(2):158-62.
39. Celebi AA, Ucar FI, Sekerci AE, Caglaroglu M, Tan E. Effects of cleft lip and palate on the development of permanent upper central incisors: a cone-beam computed tomography study. *Eur J Orthod.* 2015;37(5):544-9.
40. Yan J, Lou X, Xie L, Yu D, Shen G, Wang Y. Assessment of dental age of children aged 3.5 to 16.9 years using Demirjian's method: a meta-analysis based on 26 studies. *PLoS One.* 2013;8(12):84672.
41. Borodkin AF, Feigal RJ, Beiraghi S, Moller KT, Hodges JS. Permanent tooth development in children with cleft lip and palate. *Pediatr Dent.* 2008;30:408-13.
42. Ojha A, Prasanth MA, Singh V, Sihag T, Bhati V, Tomar H. Assessment of correlation between dental calcification stages and skeletal maturity indicators. *J Forensic Dent Sci.* 2018;10(3):132-136.
43. Motghare PC, Bedia AS, Degwekar SS, Indurkar AD, Bedia S. Correlation of calcification of permanent mandibular canine, mandibular premolars, and permanent mandibular first and second molars with skeletal maturity in Indian population. *J Forensic Dent Sci.* 2016;8(2):67-73.
44. Mollabashi V, Yousefi F, Gharebabaie L, Amini P. The relation between dental age and cervical vertebral maturation in orthodontic patients aged 8-16 years: A cross-sectional study. *Int Orthod.* 2019;17(4):710-718.
45. Souza DCC. Correlação entre métodos de avaliação da maturação óssea em pacientes com e sem fissuras labiopalatinas. Monografia, especialização em Ortodontia, Associação Brasileira de Odontologia- seção PB. João Pessoa. 2003;67.
46. Dharmo B, Nguene A, Ongosuwito EM, Jaddoe VWV, Wolvius EB, Kragt L. The role of accelerated dental development on the occurrence of aberrant dental traits that indicate malocclusion. *Eur J Orthod.* 2019;41(4):397-403.
47. Ruiz-Mealin EV, Parekh S, Jones SP, Gill D. Radiographic study of delayed tooth development in patients with dental agenesis. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2012;141(3):307-314.
48. Medina AC, Pozo RD, Cedres LD. Radiographic assessment of dental maturation in children with dental agenesis. *J Clin. Pediatr Dent.* 2016;40(3):227-234.
49. Dharmo B, Vucic S, Kujipers MS, Jaddoe VW, Hofman A, Wolvius EB, Ongkosuwito EM. The association between hypodontia and dental development. *Clin Oral Investig.* 2016;20(6):1347-1354.

*De acordo com as normas do PPGO/UFPB, baseadas na norma do International Committee of Medical Journal Editors -Grupo de Vancouver. Abreviatura dos periódicos em conformidade com o Medline.

ANEXOS

ANEXO I

PUBLICAÇÃO DE ARTIGO NO PERIÓDICO “JOURNAL OF DENTISTRY FOR CHILDREN”



Journal of Dentistry for Children

Distinct Patterns of Dental Age and Chronological Age: Longitudinal Evaluation of Individuals Born with or without Oral Clefts

Journal:	<i>Journal of Dentistry for Children</i>
Manuscript ID	JDCHILD-2020-10-2528
Manuscript Type:	Clinical (Human Subjects)
Study Design:	Case-Control Study
Keyword: Search for keywords from the website link above.:	Dental Development, Cleft Lip, Cleft Palate
Reviewer Selection Topics:	dental development, dento anomalies, syndromology/craniofacial anomalies

From: Journal of Dentistry for Children <onbehalf@manuscriptcentral.com>

Sent: Thursday, October 8, 2020 1:00 PM

To: Vieira, Alexandre Rezende <arv11@pitt.edu>; Vieira, Alexandre Rezende <arv11@pitt.edu>

Subject: Journal of Dentistry for Children – Manuscript Successfully Submitted (JDCHILD-2020-10-2528)

08-Oct-2020

Dear Dr. Vieira:

Your manuscript "Distinct Patterns of Dental Age and Chronological Age: Longitudinal Evaluation of Individuals Born with or without Oral Clefts" has been successfully submitted online and will be considered for publication in Journal of Dentistry for Children.

Your manuscript ID is JDCHILD-2020-10-2528.

Please refer to the above manuscript ID in all future correspondence. To check the status of your manuscript or to change your street or e-mail address, please log in to Manuscript Central at <https://mc.manuscriptcentral.com/jdentchild>. Your case-sensitive USER ID is arv11@pitt.edu and your PASSWORD is https://mc.manuscriptcentral.com/jdentchild?URL_MASK=c20ee2bb640d4d1f8cd3908392ae07c2..

Thank you for submitting your manuscript to *Journal of Dentistry for Children*.

Sincerely,
AAPD Editorial Office

ANEXO II

METODOLOGIA

- **Considerações éticas**

Respeitando as diretrizes e normas que regulamentam as pesquisas com seres humanos, de acordo com a Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde, o presente estudo foi submetido e aprovado pelo comitê de ética em pesquisa em seres humanos do Hospital Universitário Lauro Wanderley – HULW, da Universidade Federal da Paraíba (UFPB) (parecer nº 3.445.829).

O risco principal dessa pesquisa foi o risco de se perder o anonimato em participar. Para minimizar esse risco, todas as versões eletrônicas dos dados dos pacientes foram mantidas em arquivos protegidos com senha, mantidos em computador de acesso restrito, também protegido por senha, e mantido em escritório fechado à chave em local de acesso restrito.

- **Universo amostral, caracterização e tamanho da amostra**

O universo foi composto por pacientes portadores de fendas orofaciais tratados no Serviço de Fissurados do Hospital Universitário Lauro Wanderley – UFPB, João Pessoa-PB; bem como de pacientes atendidos no serviço de Ortodontia da Associação Brasileira de Odontologia da Paraíba, sendo esses últimos alocados no grupo de comparação da pesquisa.

A amostra foi constituída por 402 radiografias panorâmicas de crianças e adolescentes com e sem fissura labiopalatina, de mesmo sexo e com uma diferença de idade de até 60 dias, na faixa etária dos 7 aos 12 anos.

Para constituir o grupo comparação de pessoas nascidas sem fissura oral, foram coletadas imagens de radiografias panorâmicas de pacientes atendidos no serviço de Ortodontia da Associação Brasileira de Odontologia da Paraíba.

- **Crítérios de elegibilidade**

- Os indivíduos incluídos na amostra foram os que apresentaram prontuários com dados completos, radiografias panorâmicas de qualidade obtidas somente com idade superior a 7 ou inferior a 12 anos.
- Foram excluídos os indivíduos que apresentaram prontuários com dados incompletos, síndromes ou doenças sistêmicas, radiografias panorâmicas obtidas com idade inferior a 7 ou superior a 12 anos, radiografias panorâmicas de baixa qualidade ou com distorção da imagem, e agenesias ou perdas de dentes permanentes no hemiarco inferior esquerdo.

- **Coleta dos dados**

Os dados da pesquisa foram coletados por meio de análises de prontuários e imagens digitais de radiografias panorâmicas pelo pesquisador que utilizou um formulário contendo detalhes das fendas orofaciais, bem como fatores demográficos como sexo, idade e local de nascimento.

As radiografias foram analisadas por um examinador experiente, o qual participou de um treinamento de calibração. Para eliminar as diferenças entre interexaminadores, todos os registros foram examinados por um único observador (D.D.J.).

A coleta das informações do grupo não afetado por fenda oral, o qual foi constituído a partir de análises de prontuários e imagens digitais de radiografias panorâmicas de pacientes atendidos no serviço de Ortodontia da Associação Brasileira de Odontologia da Paraíba, foi realizado de forma semelhante, sendo analisados pelo pesquisador, dados idênticos ao grupo anterior.

As radiografias foram digitalizadas e mascaradas e o desenvolvimento radicular foi avaliado pelo método de Demirjian et al. (1973). Este método é baseado na forma e proporção do comprimento da raiz em formação. A formação de cada dente é dividida em oito estágios, de A à H, desde o aparecimento dos primeiros pontos de calcificação até o fechamento do ápice radicular, assim definidos: A - início de calcificação na porção superior da cripta, em forma de cone ou cones invertidos, sem fusão entre os pontos de calcificação; B - fusão dos pontos de calcificação, formação de cúspides e delimitação da superfície oclusal; C - formação

completa do esmalte oclusal, início da extensão cervical, deposição de dentina na porção superior e início do contorno da câmara pulpar; D - coroa quase completa antes da junção amelocementária, teto da câmara pulpar bem definido; E - paredes da câmara pulpar mais definidas, tamanho da raiz menor do que a altura da coroa para os dentes posteriores, presença marcante dos cornos pulpares e início da bifurcação ou trifurcação radicular; F - paredes da câmara pulpar formando um triângulo isósceles, tamanho da raiz semelhante ou ligeiramente maior do que a altura da coroa, na região de furca dos dentes posteriores a calcificação tem forma semilunar, os condutos são amplos com paredes terminando em bisel; G - paredes do canal paralelas e ápice parcialmente aberto; H - ápice fechado e espaço periodontal uniforme ao redor da raiz e ápice.

- **Análise dos dados**

A amostra foi composta por 402 radiografias panorâmicas, onde foram avaliados 2.814 elementos dentários para a determinação da idade dentária segundo Demirjian. Cada elemento dentário foi classificado de acordo com os 8 estágios propostos pelo método e essas avaliações serão anotadas na ficha de Avaliação (Apêndice I). Após a classificação dos elementos dentários em um dos estágios de desenvolvimento descritos pelo autor (Anexo VI), os mesmos foram convertidos em valores numéricos de acordo com o sexo e segundo as orientações do autor (Anexo VII). Em seguida, os valores referentes aos sete dentes avaliados na radiografia panorâmica foram somados. Esta soma corresponde ao escore de maturidade, que é representado em uma escala de 0 a 100, os quais são indicados por meio de duas tabelas: uma para o sexo masculino (Anexo VIII) e outra para o sexo feminino (Anexo IX), nas quais o escore de maturidade, foi convertido na idade dentária. A idade dentária foi comparada com a idade cronológica para determinar se estas coincidiam ou se uma estava mais atrasada ou adiantada que a outra.

- **Análise estatística dos dados**

Os dados foram processados em programa estatístico Jamovi na versão 1.2.27. Sendo realizada análise estatística descritiva e aplicado o teste de Mann-Whitney, considerando significantes os valores de $p < 0,05$.

ANEXO III

RESPOSTA DAS SOLICITAÇÕES DA BANCA DE QUALIFICAÇÃO

Comentários/Sugestões Prof.^a Dra. Christiane Vasconcellos Cruz Alves Pereira

1. Sugestões de alterações no resumo: foram realizadas as modificações no resumo.
2. Revisar sumário: alterações necessárias corrigidas.
3. Na introdução, organizar melhor os assuntos para evitar repetir as informações: foi realizada as adequações na introdução.
4. Reescrever algumas citações na introdução, acrescentando algumas informações dos estudos: citações reformuladas.
5. Página 15, 2º parágrafo, sugestão de remover citação de um artigo e referenciar informações de uma metanálise: foram realizadas as sugestões.
6. Página 16, 2º parágrafo, após a palavra idade, acrescentar a palavra cronológica: palavra acrescentada.
7. Alterações nos materiais e métodos do capítulo do artigo: artigo já havia sido submetido.
8. Página 23, por que 50 pessoas: número de pessoas que possuíam 2 radiografias panorâmicas com intervalo de até dois anos.
9. Página 25, atraso ou avanço: ambos com atraso ou avanço igual ou superior a 6 meses.
10. Inserir as tabelas da apresentação: tabelas inseridas em apêndices.
11. Acrescentar mais legendas na figura 1: dados da figura descritos na discussão do artigo.
12. Alteração referência (22): foi realizada a mudança.

Comentários/Sugestões Prof.^a Dra. Sônia Saeger Meireles

1. Na lista de figuras e siglas não precisa colocar o p antes do número da página: alterações feitas.
2. No sumário primeiro vem anexos e depois apêndices: modificações realizadas.
3. Palavras-chave: cada palavra inicia com letra maiúscula e separada por ponto e vírgula: palavras-chave corrigidas.

4. No resumo, rephrasear: pôde-se concluir que indivíduos que nascem com fissura labiopalatinas apresentam uma alta frequência de atraso na maturação dentária em relação aos indivíduos nascidos sem fissuras: alterações feitas.
5. Onde e como foi realizada a seleção da amostra: informações descritas no artigo.
6. Verificar as palavras que se encontram repetidas e com proximidade: modificações realizadas na introdução.
7. 2º parágrafo, página 12, desnecessário as duas linhas: informação considerada relevante para introdução do estudo.
8. 3º parágrafo, página 12, repetitivo o início: alterações realizadas.
9. Renumerar os anexos e apêndices do estudo. O primeiro citado é o da classificação de Nolla (Anexo VII) e não o termo de autorização. O primeiro apêndice citado é o V (fase de desenvolvimento dentário): numeração atualizada.
10. A introdução pode ser reduzida uma vez que apresenta algumas informações desnecessárias e repetitivas: introdução modificada.
11. Delimitar melhor no objetivo geral (indivíduos de 7-12 anos, atendidos no serviço de HULW): modificações realizadas no objetivo.

Comentários/Sugestões Prof.º Dr. Ricardo Dias de Castro

1. Falar mais sobre o estudo longitudinal: foram acrescentadas mais informações sobre o estudo.
2. Em relação ao gênero, por que não foi realizado o estudo apenas com mulheres: os grupos foram pareados por gênero e idade.
3. Falar mais sobre os resultados dos padrões de desenvolvimento: foram realizadas modificações na discussão do artigo.
4. Alterar ordem das figuras no artigo: artigo já havia sido submetido.
5. Melhorar descrição da amostra do estudo: foram realizadas alterações na metodologia.

ANEXO IV
ANUÊNCIA DO LOCAL DO ESTUDO

TERMO DE ANUÊNCIA

Declaro para os devidos fins que o projeto de pesquisa intitulado “AVALIAÇÃO DO DESENVOLVIMENTO RADICULAR EM PACIENTES NASCIDOS COM FISSURAS LABIOPALATINAS”, sob a responsabilidade do pesquisador Divanildo Dantas Junior, poderá ser desenvolvido no Serviço de Fissuras Labiopalatinas do Hospital Universitário Lauro Wanderley, da Universidade Federal da Paraíba.

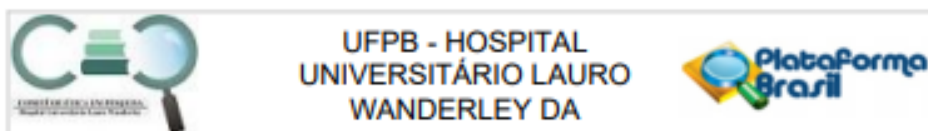
João Pessoa, 28 de agosto de 2019.



Dr. Paulo Germano Cavalcanti Furtado
Chefe do Serviço de Fissuras labiopalatinas do
HULW/UFPB

ANEXO V

APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PREDITORES DOS RESULTADOS DOS TRATAMENTOS CIRÚRGICOS EM PACIENTES COM FISSURAS LABIOPALATINAS

Pesquisador: Rosa Helena Wanderley Lacerda

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 13450819.6.0000.5183

Instituição Proponente: Hospital Universitário Lauro Wanderley/UFPB

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.445.829

Apresentação do Projeto:

Segunda versão do projeto de pesquisa de Rosa Lacerda, vinculado ao programa de Pós-Graduação em Odontologia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba, sob orientação do Prof Alexandre Vieira.

Trata-se de um estudo do tipo coorte, observacional, com grupo controle, a ser desenvolvido no Serviço de Fissuras Labiopalatinas do Hospital Universitário Lauro Wanderley - UFPB.

A autora justifica a realização do estudo referindo que as fissuras labiopalatinas representam os defeitos congênitos que envolvem a face de maior prevalência no mundo e que, em função da sua complexidade, o tratamento envolve um longo período de tempo, inúmeros procedimentos e pode apresentar diferentes prognósticos, sendo importante o estudo de elementos preditores dos tratamentos a fim de permitir planejamentos adequados, individualizados, buscando eficácia e eficiência. Ante o exposto, apresenta hipótese o fato de que existem preditores para os resultados de tratamento cirúrgico em indivíduos com fissura labiopalatina.

O estudo será realizado no Serviço de Fissuras Labiopalatinas do HULW-UFPB. O universo amostral será composto por 1.016 pacientes, sendo 508 portadores de fissuras labiais e/ou palatinas cadastrados no serviço de fissuras labiopalatinas do HULW – UFPB e 508 pacientes sem fissuras labiopalatina que serão recrutados no curso de Especialização em Ortodontia da Associação Brasileira de Odontologia- Seção PB. Para determinação do quantitativo da amostra a autora refere a realização de cálculo amostral.

Endereço: Hospital Universitário Lauro Wanderley - 2º andar - Campus I - UFPB.
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 58.059-900
UF: PB **Município:** JOAO PESSOA
Telefone: (83)3216-7984 **Fax:** (83)3216-7522 **E-mail:** comitedeetica.hulw2018@gmail.com



UFPB - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO LAURO
WANDERLEY DA



Continuação do Parecer: 3.445.829

A coleta dos dados do grupo de pacientes fissurados será realizada em quatro etapas. (i) entrevista que consta de informações gerais de saúde, dados parentais, perfil sócio econômico e dos tratamentos realizados; (ii) exame da cavidade oral e exame odontológico; (iii) análise dos prontuários e exames complementares, além de coleta de saliva para obtenção de DNA genômico; e (iv) aqueles submetidos a cirurgias de enxerto ósseo, serão avaliados em seu pós-operatório para registro da sensibilidade à dor. Dos prontuários ortodônticos serão coletadas imagens radiográficas e modelos de gesso e analisados quanto ao crescimento crânio facial, presença de má oclusões, alterações odontológicas e desenvolvimento dentário, além de serem avaliados pelos índices que determinam a qualidade dos resultados de tratamento, estes indivíduos serão reavaliados com intervalo mínimo de 5 anos da data do prontuário ortodôntico. As variáveis alterações dentárias, crescimento crânio-facial, índice oclusal, experiência de dor, características psicossociais e genéticas serão então cruzadas e, com o objetivo de definir aquelas que são eficientes preditoras dos resultados dos tratamentos, serão realizadas análises estatísticas convencionais e de regressão linear e logística ($p < 0,05$).

Quanto ao grupo controle, a autora refere apenas que avaliará os prontuários ortodônticos.

Refere como critérios de Inclusão: indivíduos (entre 16 meses e 65 anos de idade) com fissuras labial (palatina e labiopalatina) cadastrados no Serviço de Fissuras Labiopalatinas do HULW-UFPB que comparecerem ao serviço durante o período da

coleta dos dados. Como critério de Exclusão, indivíduos com fissuras labial, palatina e labiopalatina com idade inferior a 16 dias e superior a 65 anos e aqueles que não concordarem em participar da pesquisa ou cujos responsáveis não concordem em assinar o termo de consentimento livre esclarecido serão excluídos do estudo.

A proposta de metodologia de análise dos dados prevê codificação das variáveis e cruzamento dos escores das variáveis dependentes entre os seus próprios scores e, em seguida, serão cruzadas com as variáveis independentes. Os dados serão processados em programa estatístico SPSS (Statistical Package for Social Science), na versão 20.0 e submetidos a análises estatísticas convencionais, incluindo modelos de regressão linear e logística considerando $p < 0,05$.

Vigência do Projeto: (junho de 2019 a fevereiro de 2020, conforme cronograma apresentado pela pesquisadora.

Endereço: Hospital Universitário Lauro Wanderley - 2º andar - Campus I - UFPB.
Bairro: Cidade Universitária CEP: 58.059-900
UF: PB Município: JOÃO PESSOA
Telefone: (83)3216-7984 Fax: (83)3216-7522 E-mail: comitedeetica.hulw2018@gmail.com

Página 02 de 07



UFPB - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO LAURO
WANDERLEY DA



Continuação do Parecer: 3.445.829

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo geral do estudo é definir preditores para resultados de tratamento em pacientes com fissuras labiopalatinas.

Objetivos secundários:

- Verificar a associação da frequência das fissuras labial, palatina e labiopalatina ao sexo, local de nascimento e outros fatores de risco.
- Definir as alterações dentárias de número e de forma dentária nos indivíduos com fissuras labiais e/ou palatinas como preditores de resultados de tratamento
- Definir em indivíduos com fissuras labiopalatinas que apresentem outras malformações dentárias estruturais associadas se essas malformações são preditores de resultados de tratamento
- Avaliar o crescimento craniofacial como preditor de resultados de tratamento de indivíduos com fissuras labiopalatinas
- Avaliar os índices oclusais como preditores dos resultados cirúrgicos
- Avaliar a experiência de dor dos indivíduos submetidos às cirurgias de enxerto ósseo bem como os resultados de qualidade do enxerto ósseo alveolar como preditor dos resultados de tratamento
- Testar variação genética e perfil de metilação como preditores de resultados de tratamento das fissuras labiopalatinas.
- Avaliar, por meio do follow-up a eficiência dos preditores a longo prazo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A autora refere que esta pesquisa oferece riscos mínimos aos participantes. Serão respeitados valores morais, culturais, religiosos, sociais e éticos. Para divulgação dos resultados deste estudo, não serão fornecidas imagens, documentos ou qualquer tipo de informação que permita a identificação da identidade dos participantes do estudo. O principal risco para os pacientes desse trabalho é o fato de ter participado da pesquisa seja sabido por terceiros. Para minimizar essa perda do estado de anonimato, todas as informações relativas aos participantes desse trabalho serão guardadas em arquivos eletrônicos protegidos por senha em computadores também protegidos por senha localizados em escritórios de acesso restrito. Toda documentação em papel (documentação de termos de consentimento) será guardada em armários trancados à chave localizados em escritórios de acesso restrito. Acesso a toda documentação dessa pesquisa só será dado aos membros da equipe diretamente envolvidos nesse projeto e todas essas pessoas terão feito cursos relacionados à participação de humanos em pesquisa.

Os riscos relacionados ao exame da cavidade oral estariam relacionados à possível contaminação

Endereço: Hospital Universitário Lauro Wanderley - 2º andar - Campus I - UFPB.

Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 58.059-900

UF: PB **Município:** JOÃO PESSOA

Telefone: (83)3216-7984 **Fax:** (83)3216-7522 **E-mail:** comitedeetica.hu/w2018@gmail.com



ou injúrias aos tecidos moles, os mesmos serão minimizados, utilizando-se todos os cuidados e normas, equipamentos e insumos relativos à biossegurança, bem como será realizado por um único examinador, em ambiente adequado a este exame, sem que haja nenhum constrangimento ao indivíduo.

Os indivíduos participantes desta pesquisa, ou seus responsáveis, serão apresentados ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e aos indivíduos menores de idade, que já tenham condições de compreensão, será apresentado o termo de assentimento e serão esclarecidos sobre os aspectos éticos do estudo. Mediante concordância com as condições do estudo, os voluntários devem realizar impressão datiloscópica ou assinar o TCLE e termo de assentimento.

Como benefícios refere que apesar dos participantes não se beneficiarem diretamente de sua participação nessa pesquisa, como benefício proporcionado pelo futuro estudo

pode-se citar a discussão científica e a divulgação de informações que resultarão em um melhor conhecimento sobre os preditores em fissuras labiopalatinas, podendo ser estabelecido tratamentos mais adequados e individualizados. A população será favorecida, visto que este estudo proporcionará profissionais melhor preparados para o enfrentamento de casos desta grandeza, propiciando atendimento e atenção integral

adequada aos pacientes com esta anomalia.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto apresenta-se com instrução adequada do processo e possui valor científico para a comunidade em geral.

Em relação à avaliação do binômio risco-benefício, o projeto considera o grau de vulnerabilidade dos participantes considerando os procedimentos de coleta adotados que incluem exame de cavidade oral, moldagem e coleta de saliva.

O TCLE encontra-se bem escrito, com linguagem clara e definições do procedimentos de coleta, riscos e benefícios. O Termo de Assentimento permanece sem expressa de forma clara os procedimentos a que os participantes serão submetidos e os riscos referentes aos mesmos, bem como as medidas protetoras cabíveis. Seria importante prestar essas informações no mesmo.

A metodologia apresenta-se adequada aos objetivos pretendidos. As variáveis a serem estudadas também estão bem definidas.

Em relação à metodologia de análise dos dados, a mesma se encontra bem definida quantos aos procedimentos cabíveis.

Em relação à amostra, o projeto esclarece como o quantitativo de participantes foi definido e

Endereço: Hospital Universitário Lauro Wanderley - 2º andar - Campus I - UFPB.
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 58.059-900
UF: PB **Município:** JOAO PESSOA
Telefone: (83)3216-7984 **Fax:** (83)3216-7522 **E-mail:** comitedetica.hula2018@gmail.com



UFPB - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO LAURO
WANDERLEY DA



Continuação do Parecer: 3.445.829

esclarece as informações pertinentes acerca dos participantes, incluindo os critérios de inclusão e exclusão de ambos os grupos pesquisados.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os documentos de inclusão obrigatória na presente versão do protocolo de pesquisa foram apresentados, conforme recomendações contidas na Resolução CNS nº 466/2012 do MS, a saber: TCLE, Termo de Assentimento, Carta de Anuência, Folha de Rosto, Projeto de Pesquisa e Cronograma.

Recomendações:

Recomenda-se rever o termo de assentimento incluindo as informações sugeridas nos comentários realizados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Considerando que o(a) pesquisador(a) atendeu adequadamente às recomendações feitas por este Colegiado em parecer anterior a este, e que o estudo apresenta viabilidade ética e metodológica, estando em consonância com as diretrizes contidas na Resolução 466/2012, do CNS/MS, somos favoráveis ao desenvolvimento da investigação.

Considerações Finais a critério do CEP:

Ratificamos o parecer de APROVAÇÃO do protocolo de pesquisa, emitido pelo Colegiado do CEP/HULW, em reunião ordinária realizada em 09 de julho de 2019.

OBSERVAÇÕES IMPORTANTES PARA O(S) PESQUISADORES

. O participante da pesquisa e/ou seu responsável legal deverá receber uma via do TCLE na íntegra, com assinatura do pesquisador responsável e do participante e/ou responsável legal. Se o TCLE contiver mais de uma folha, todas devem ser rubricadas e com aposição de assinatura na última folha. O pesquisador deverá manter em sua guarda uma via do TCLE assinado pelo participante por cinco anos.

. O pesquisador deverá desenvolver a pesquisa conforme delineamento aprovado no protocolo de pesquisa e só descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade, pelo CEP que o aprovou, aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeiram ação imediata.

Lembramos que é de responsabilidade do pesquisador assegurar que o local onde a pesquisa será realizada ofereça condições plenas de funcionamento garantindo assim a segurança e o bem-estar

Endereço: Hospital Universitário Lauro Wanderley - 2º andar - Campus I - UFPB.
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 58.059-900
UF: PB **Município:** JOÃO PESSOA
Telefone: (83)3216-7984 **Fax:** (83)3216-7522 **E-mail:** comitedestica.hula2018@gmail.com



UFPB - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO LAURO
WANDERLEY DA



Continuação do Parecer: 3.445.829

dos participantes da pesquisa e de quaisquer outros envolvidos.

Eventuais modificações ao protocolo devem ser apresentadas por meio de EMENDA ao CEP/HULW de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

O pesquisador deverá apresentar o Relatório PARCIAL E/OU FINAL ao CEP/HULW, por meio de NOTIFICAÇÃO online via Plataforma Brasil, para APRECIÇÃO e OBTENÇÃO da Certidão Definitiva por este CEP. Informamos que qualquer alteração no projeto, dificuldades, assim como os eventos adversos deverão ser comunicados a este Comitê de Ética em Pesquisa através do Pesquisador responsável uma vez que, após aprovação da pesquisa o CEP-HULW torna-se co-responsável.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_1349180.pdf	13/06/2019 19:09:57		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle_tese.docx	13/06/2019 19:09:36	Rosa Helena Wanderley Lacerda	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetoomite1.pdf	13/06/2019 19:07:29	Rosa Helena Wanderley Lacerda	Aceito
Outros	carta_resposta_cep.docx	13/06/2019 19:01:17	Rosa Helena Wanderley Lacerda	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	10/05/2019 09:43:23	Rosa Helena Wanderley Lacerda	Aceito
Outros	anuenciaabo.pdf	03/05/2019 19:15:34	Rosa Helena Wanderley Lacerda	Aceito
Outros	anuenciainstitucional.pdf	03/05/2019 19:13:09	Rosa Helena Wanderley Lacerda	Aceito
Outros	anuenciafiss_tese.pdf	03/05/2019 19:10:04	Rosa Helena Wanderley Lacerda	Aceito
Cronograma	cronograma_tese.docx	03/05/2019 19:09:45	Rosa Helena Wanderley Lacerda	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	assentimento_tese.docx	03/05/2019 19:09:07	Rosa Helena Wanderley Lacerda	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: Hospital Universitário Lauro Wanderley - 2º andar - Campus I - UFPB.
Bairro: Cidade Universitária CEP: 58.059-900
UF: PB Município: JOAO PESSOA
Telefone: (83)3216-7984 Fax: (83)3216-7522 E-mail: comitedetica.hulw2018@gmail.com

Página 06 de 07



UFPB - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO LAURO
WANDERLEY DA



Continuação do Parecer: 3.445.829

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

JOAO PESSOA, 09 de Julho de 2019

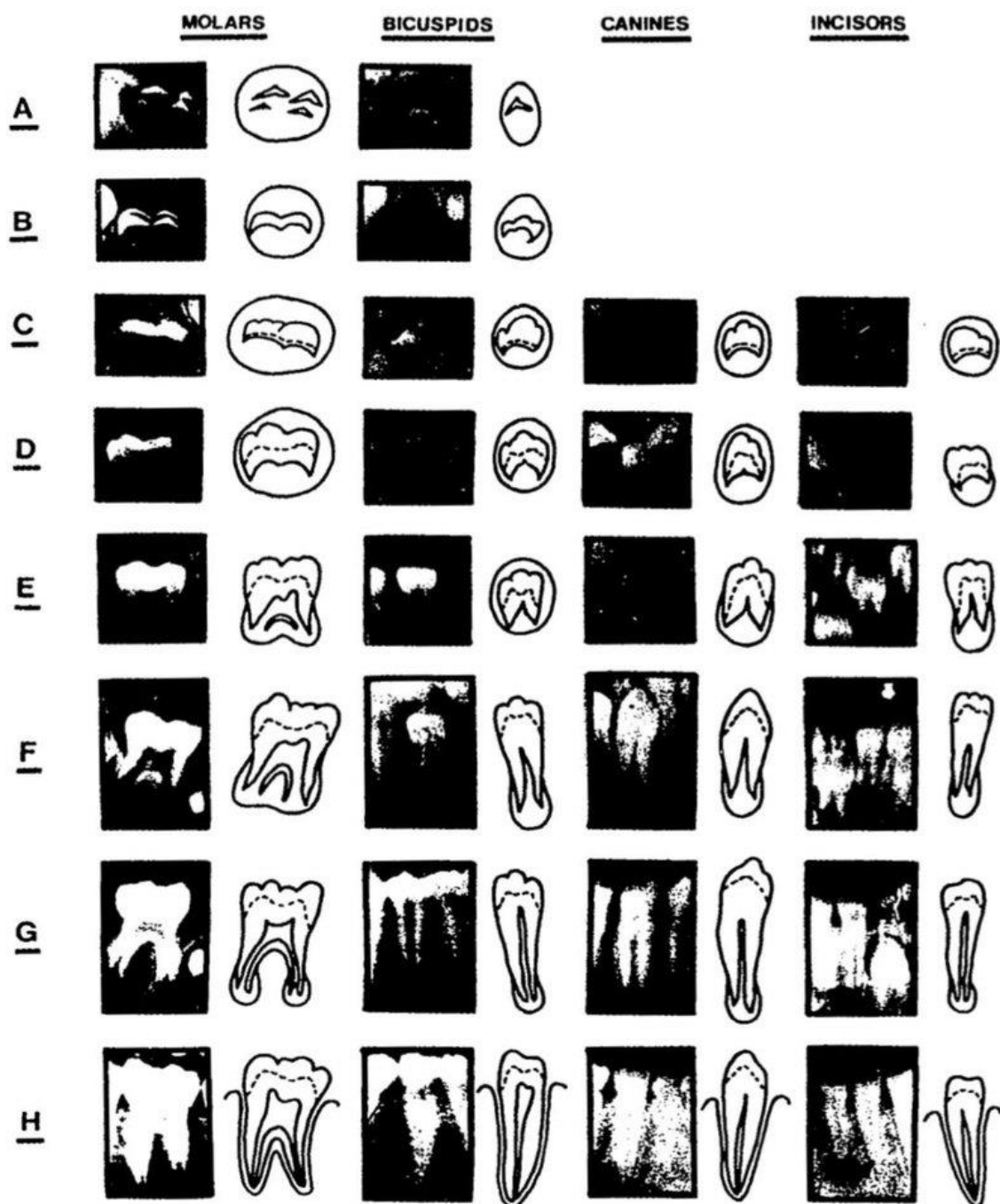
Assinado por:
MARIA ELIANE MOREIRA FREIRE
(Coordenador(a))

Endereço: Hospital Universitário Lauro Wanderley - 2º andar - Campus I - UFPB.
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 58.059-900
UF: PB **Município:** JOAO PESSOA
Telefone: (83)3216-7984 **Fax:** (83)3216-7522 **E-mail:** comitedestica.hula2018@gmail.com

Página 57 de 57

ANEXO VI

ESTÁGIOS DO DESENVOLVIMENTO DENTÁRIO, DEMIRJIAN et al., 1973



DEMIRJIAN et al., 1973.

(Digitalizado do trabalho original dos autores.)

ANEXO VII

TABELA PARA CONVERSÃO DOS ESTÁGIOS DE DESENVOLVIMENTO DENTÁRIO

*Self-Weighted Scores for Dental Stages
7 Teeth (Mandibular Left Side)*

Boys									
Tooth	Stage								
	0	A	B	C	D	E	F	G	H
M ₂	0.0	2.1	3.5	5.9	10.1	12.5	13.2	13.6	15.4
M ₁				0.0	8.0	9.6	12.3	17.0	19.3
PM ₂	0.0	1.7	3.1	5.4	9.7	12.0	12.8	13.2	14.4
PM ₁			0.0	3.4	7.0	11.0	12.3	12.7	13.5
C				0.0	3.5	7.9	10.0	11.0	11.9
I ₂				0.0	3.2	5.2	7.8	11.7	13.7
I ₁					0.0	1.9	4.1	8.2	11.8

Girls									
Tooth	Stage								
	0	A	B	C	D	E	F	G	H
M ₂	0.0	2.7	3.9	6.9	11.1	13.5	14.2	14.5	15.6
M ₁				0.0	4.5	6.2	9.0	14.0	16.2
PM ₂	0.0	1.8	3.4	6.5	10.6	12.7	13.5	13.8	14.6
PM ₁			0.0	3.7	7.5	11.8	13.1	13.4	14.1
C				0.0	3.8	7.3	10.3	11.6	12.4
I ₂				0.0	3.2	5.6	8.0	12.2	14.2
I ₁					0.0	2.4	5.1	9.3	12.9

NB: Stage 0 is no calcification

DEMIRJIAN et al., 1973.

(Digitalizado do trabalho original dos autores.)

ANEXO VIII

TABELA PARA CONVERSÃO DO ESCORE DE MATURIDADE EM IDADE DENTÁRIA – SEXO MASCULINO

Conversion of Maturity Score to Dental Age (7 Teeth)

Age	Score	Age	Score	Age	Score	Age	Score
Boys							
3.0	12.4	7.0	46.7	11.0	92.0	15.0	97.6
.1	12.9	.1	48.3	.1	92.2	.1	97.7
.2	13.5	.2	50.0	.2	92.5	.2	97.8
.3	14.0	.3	52.0	.3	92.7	.3	97.8
.4	14.5	.4	54.3	.4	92.9	.4	97.9
.5	15.0	.5	56.8	.5	93.1	.5	98.0
.6	15.6	.6	59.6	.6	93.3	.6	98.1
.7	16.2	.7	62.5	.7	93.5	.7	98.2
.8	17.0	.8	66.0	.8	93.7	.8	98.2
.9	17.6	.9	69.0	.9	93.9	.9	98.3
4.0	18.2	8.0	71.6	12.0	94.0	16.0	98.4
.1	18.9	.1	73.5	.1	94.2		
.2	19.7	.2	75.1	.2	94.4		
.3	20.4	.3	76.4	.3	94.5		
.4	21.0	.4	77.7	.4	94.6		
.5	21.7	.5	79.0	.5	94.8		
.6	22.4	.6	80.2	.6	95.0		
.7	23.1	.7	81.2	.7	95.1		
.8	23.8	.8	82.0	.8	95.2		
.9	24.6	.9	82.8	.9	95.4		
5.0	25.4	9.0	83.6	13.0	95.6		
.1	26.2	.1	84.3	.1	95.7		
.2	27.0	.2	85.0	.2	95.8		
.3	27.8	.3	85.6	.3	95.9		
.4	28.6	.4	86.2	.4	96.0		
.5	29.5	.5	86.7	.5	96.1		
.6	30.3	.6	87.2	.6	96.2		
.7	31.1	.7	87.7	.7	96.3		
.8	31.8	.8	88.2	.8	96.4		
.9	32.6	.9	88.6	.9	96.5		
6.0	33.6	10.0	89.0	14.0	96.6		
.1	34.7	.1	89.3	.1	96.7		
.2	35.8	.2	89.7	.2	96.8		
.3	36.9	.3	90.0	.3	96.9		
.4	38.0	.4	90.3	.4	97.0		
.5	39.2	.5	90.6	.5	97.1		
.6	40.6	.6	91.0	.6	97.2		
.7	42.0	.7	91.3	.7	97.3		
.8	43.6	.8	91.6	.8	97.4		
.9	45.1	.9	91.8	.9	97.5		

DEMIRJIAN et al., 1973.

(Digitalizado do trabalho original dos autores.)

ANEXO IX

**TABELA PARA CONVERSÃO DO ESCORE DE MATURIDADE EM
IDADE DENTÁRIA – SEXO FEMININO**

*Conversion of Maturity Score to Dental
Age 7 Teeth (Mandibular Left Side)*

Age	Score	Age	Score	Age	Score	Age	Score
Girls							
3.0	13.7	7.0	51.0	11.0	94.5	15.0	99.2
.1	14.4	.1	52.9	.1	94.7	.1	99.3
.2	15.1	.2	55.5	.2	94.9	.2	99.4
.3	15.8	.3	57.8	.3	95.1	.3	99.4
.4	16.6	.4	61.0	.4	95.3	.4	99.5
.5	17.3	.5	65.0	.5	95.4	.5	99.6
.6	18.0	.6	68.0	.6	95.6	.6	99.6
.7	18.8	.7	71.8	.7	95.8	.7	99.7
.8	19.5	.8	75.0	.8	96.0	.8	99.8
.9	20.3	.9	77.0	.9	96.2	.9	99.9
4.0	21.0	8.0	78.8	12.0	96.3	16.0	100.0
.1	21.8	.1	80.2	.1	96.4		
.2	22.5	.2	81.2	.2	96.5		
.3	23.2	.3	82.2	.3	96.6		
.4	24.0	.4	83.1	.4	96.7		
.5	24.8	.5	84.0	.5	96.8		
.6	25.6	.6	84.8	.6	96.9		
.7	26.4	.7	85.3	.7	97.0		
.8	27.2	.8	86.1	.8	97.1		
.9	28.0	.9	86.7	.9	97.2		
5.0	28.9	9.0	87.2	13.0	97.3		
.1	29.7	.1	87.8	.1	97.4		
.2	30.5	.2	88.3	.2	97.5		
.3	31.3	.3	88.8	.3	97.6		
.4	32.1	.4	89.3	.4	97.7		
.5	33.0	.5	89.8	.5	97.8		
.6	34.0	.6	90.2	.6	98.0		
.7	35.0	.7	90.7	.7	98.1		
.8	36.0	.8	91.1	.8	98.2		
.9	37.0	.9	91.4	.9	98.3		
6.0	38.0	10.0	91.8	14.0	98.3		
.1	39.1	.1	92.1	.1	98.4		
.2	40.2	.2	92.3	.2	98.5		
.3	41.3	.3	92.6	.3	98.6		
.4	42.5	.4	92.9	.4	98.7		
.5	43.9	.5	93.2	.5	98.8		
.6	45.2	.6	93.5	.6	98.9		
.7	46.7	.7	93.7	.7	99.0		
.8	48.0	.8	94.0	.8	99.1		
.9	49.5	.9	94.2	.9	99.1		

DEMIRJIAN et al., 1973.

(Digitalizado do trabalho original dos autores.)

ANEXO X

CARTA RESPOSTA - JOURNAL OF DENTISTRY FOR CHILDREN



November 13, 2020

To: The Editor, Journal of Dentistry for Children

Dear Madam/Sir:

After carefully reading the reviewers' comments, we decided to substantially revise and resubmit our manuscript. Please find enclosed our revised work entitled "Distinct Patterns of Dental Age with Regards to Chronological Age: Longitudinal Evaluation of Individuals Born with or without Oral Clefts." We believe this will be of interest for your readers and includes patterns never reported before.

Below, please find our point-by-point answers for the reviewers' comments. All the changes are clearly marked in yellow in the revised version of the manuscript. We are looking forward to seeing our work being well received and considered suitable for publication this time.

Sincerely,

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Alexandre R. Vieira", is shown on a light-colored background.

Alexandre R. Vieira, D.D.S., M.S., PhD
Professor of Oral Biology, Pediatric Dentistry and Human
Genetics, and Anthropology
Director of Clinical Research

Director of Student Research
Department of Oral Biology
University of Pittsburgh School of Dental Medicine
412 Salk Pavilion
Pittsburgh, PA 15213
Office: 412-383-8972
FAX: 412-624-3080
E-mail: arv11@pitt.edu

The reviewers had the following concerns:

Reviewer:

1

Comments:

Thank you for the opportunity to review this interesting manuscript. The authors collected a retrospective age/sex matched sample of individuals with and without cleft to compare timing of dental development. They assessed dental development using the Demirjian method. The authors' key results were that: individuals with cleft had ~2 months delayed dental maturation, on average; there are different patterns of dental maturation; and that individuals with cleft were more likely to see increasing deceleration in dental maturation (falling further and further behind their peers with time). However, the authors found no particular predictors for which subjects would be most likely to be in this category of increasingly delayed dental development. Overall, the concept of comparing trends in dental development is interesting and I am very enthusiastic about the potential for a longitudinal analysis of dental development in children with cleft. I think the fact that relative timing of dental development (accelerated, delayed) is dynamic (can better/worsen through time) is unfortunately not considered enough in the literature on dental development. However, there are significant limitations to the current work which reduces this reviewer's enthusiasm. Firstly and primary, the lack of longitudinal statistical analyses (presumably due to highly heterogenous data). Highly heterogenous data may also be creating the apparent differences in trends which may in fact actually simply be differences in average chronological age. It may be that an expanded longitudinal sample that is age-matched would be required to actually resolve this question of trends in dental development. Secondly, the lack of identification of any predictors for decelerating dental development. The fact that the authors failed to find an association with cleft type is not something they can further address; however, it does limit the clinical application.

Abstract:

-p-values below $p=0.001$ are usually simply represented as $p<0.001$ (and it is not standard to represent p-values beyond the third value past the decimal point)

RESPONSE: We changed the style of the reported p-value as suggested.

Introduction:

-Is there any prior literature on longitudinal patterns of dental development in children with cleft?

RESPONSE: Not that we are aware of.

Subjects

and

Materials

-Are you suggesting perfect alignment (0 error) in your intra-observer measures? I have done a fair bit of work using the Demirjian method and the reality is that some teeth are intermediate between categories and thus slight discrepancies are not horribly uncommon. I am not surprised that you would have strong correspondence with only 1 rater, but a Cohen's Kappa of 1.0 would still seem unlikely. I would appreciate it if this could be double-checked and confirmed.

RESPONSE: That is what we found. We originally had double checked this before writing this report.

-The authors mention using a subset with "at least two" radiographs to examine developmental trajectories. How many time points, on average? Did all subjects have the same number of time points? What were the average ages?

RESPONSE: We ended up using only two radiographs, the earliest and latest, even if the subject had more than 2.

Results

-Pg 4 lines 50-52 indicate that the "mean difference" in dental age between T2 and T1 for individuals with cleft was a negative value (-0.92). This would imply that individuals with cleft underwent reverse dental development (dental un-development?) How can the scores decrease? I can understand that they might increase by a smaller increment than seen in the individuals without cleft, but if say, the average at T2 is a dental age of 10 then this would suggest that the average dental age at T1 was something like an age of 11 (T2 mean dental age 10 – T1 mean dental age 10.9 = -0.9, for example). Please clarify.
-Related to this, I am unclear on what Figure 2 is showing. I again do not see how there can be individuals for whom T2 values are lower than T1.

-My best guess is that the authors are not representing the actual estimated ages for T1 and T2 but instead are referring to the difference between dental age and chronological age? If this is so, it needs to be explicitly stated. Some recent literature has referred to this (dental age – chronological age) as the “delta in dental age” (e.g., Garn et al., 1965) or “delta age” (e.g., Szczepanska et al., 2020) to denote that it is a difference between the expected and observed values. However, if that is the metric, the Y axes for Figures 1 and 2 don’t make sense. The difference between expected (chronological) age and estimated (dental) age is rarely more than a year or two. (Similarly, the values in the table do not make sense to me)

-Please replace Figure 3 with a table indicating actual counts. A table with counts and percentages would more directly show the relative frequency of each pattern. It would appear that the key takeaway is that individuals with clefts are more likely to show greater delays in dental development as they age. The authors suggest that “identification of these patterns may be useful for clinical management” but provide no data or suggestions on how to identify these patterns clinically. Are they suggesting periodic radiographs preceding orthodontic treatment to best estimate the trend?

Discussion

-The authors have confirmed that individuals with cleft are more likely to see delays that are not clinically relevant. They don’t literally state it in the Discussion, but the individuals with cleft are most likely to show increasingly delayed dental development. They are also more likely to experience >6 months delay. This would seem to be the key point. Is there anything in your data, beyond presence/absence of cleft, that can be used to predict those who will show delayed development at later ages? Do you have any hypotheses for directions to look next to try to find some sort of clinical indicator that can be used to predict which patients are likely to be more delayed?

-Overall, I’m not keen on how the authors have framed these “trends” in dental development. There are obviously going to be individuals who start accelerated and accelerate more, start delayed and become more delayed, etc. Depending on how heterogeneous the underlying data is, the authors could conduct repeated measures ANOVA to test their hypothesis that the trends differ between their cleft and non-cleft groups. Without statistical testing of this sort, the authors’ results are primarily descriptive.

-The authors’ trend data may also be skewed by the particular age points included for each individual. The authors need to provide an age/dental development trend breakdown. If the authors will refer to Demirjian and Goldstein 1973 Figures 2 & 3, they will see that the ranges of maturity scores that fall between the 10th and 90th percentile are smaller for younger (pre-puberty) individuals and much smaller for older (post-puberty) individuals. So, the range for 5 year old girls is roughly 20-40 (I eyeballed this) and the range for 13 year old girls is 94-99. In contrast, the range for a 8 year old girl is roughly 58-95. The “trends” you describe rely heavily on what the start/end point ages are. The range around “normal” is so much wider just before/during puberty. A much wider range of variation at this age will yield much

more similar dental ages than at other age points. Without accounting for start/ending ages for the longitudinal data, I'm not convinced the trend data is very meaningful.

-The authors also do not mention the fact that their cleft sample seems to have a wider range of variation in change in dental development from T1 to T2 (figure 2). How does this influence both your interpretation, and the clinical significance of the data? It would appear that the individuals who are most accelerated (?) are also those with cleft.

-The figure legends are too brief to fully explain the figures.

-The note below Table 1 is unclear. Which 15 individuals? The abstract indicated that 100 individuals were included in the longitudinal data?

Minor edits:

Table 1: Please capitalize the "r" in "range" in your headings

Figure 1: Please label your Y axes

Pg 4, line 24: "it was possible to identify individuals there were more delayed", "there" should be "that"

Pg 4, line 38 "overtime" should be two words

Pg. 4 lines 46-47 "despite individuals..." is not a grammatically correct sentence. I suggest "Despite the fact that individuals..."

Reviewer:

2

Comments:

Dear

Author,

I had the pleasure of reviewing your paper. I have some comments that I think would add to the strength of the paper, here they are based on each section:

Introduction: there is a need to include some information on the biological differences in the timing of tooth maturation in a normal population. Dental maturity falls under a normal distribution curve and that needs to be addressed in at least a paragraph in the introduction.

Methods:

- Limit the number, gender and type of cleft of participants to the results section and focus on the description of the participants in the methods' section.

- The control group was within two months of each individual with cleft, how many were over and how many were under?

- Dental age is always estimated, never "determined", please revise accordingly

Results:

- There a section of the longitudinal research that reported significant differences but the number of participants is very low, therefore questionable significance and needs a revision of test and reporting
- Regarding the pattern of differences, was there any indication of wether an individual would fall into one specific pattern? I am struggling to grasp the clinical relevance of this result.

Discussion:

- There is a redundant results in the discussion, over repetition of the results section
- There is a need to discuss the difference found in the literature in dental age estimation between healthy individuals using the Demirjian method.

Additional

Questions:

TITLE: Is the manuscript title brief, appropriate, and likely to serve its purpose? If necessary, suggest another title. Has the author submitted a short title? Have keywords been suggested (if not, suggest keywords): - the longitudinal part of the research was only on a subset of the sample, having that in the title is a bit misleading

- Add "dental age estimation" to the keywords

ABSTRACT: Is an abstract included? If this is a scientific article, is the abstract approximately 200 words and structured with the following sections: purpose, methods, results, and conclusions? If the article is a case report or clinical article, is the abstract unstructured and less than 150 words?: yes

INTRODUCTION/LITERATURE REVIEW: Has the author cited the pertinent literature? Suggest references that should be added or deleted. Is the Introduction focused on supporting the research question? Is the purpose of the paper stated clearly?: Yes, but there is a need to include some information on the biological differences in the timing of tooth maturation in a normal population. Dental maturity falls under a normal distribution curve and that needs to be addressed in at least a paragraph in the introduction.

METHODS (for scientific papers): Was subject selection appropriate and randomized when appropriate for study design? Was informed consent used? Was the study approved by an appropriate institutional review board? Is the procedure described in adequate detail? In the case of surveys, is the content of the survey instrument summarized in the Method section? Are issues of examiner blindness and standardization dealt with appropriately? Was a control properly used? Are procedures adequately referenced? Do procedures reflect contemporary science and are they appropriate?: - There was no mention of use of consent forms or if the

consent was in the patients' files.

- It had ethical approval

- The only problem with the control group was that they were within two months of each individual with cleft, how many were over and how many were under?

everything else is good

RESULTS (for scientific papers):

Has material in the manuscript been published previously? Are Results sufficiently described in the text so the reader is not completely dependent on the Tables and Figures for Results. Do not ask authors to delete Results in text and rely only on Tables to report all the Results. Do you find errors of fact or calculation? Be alert to errors of fact and interpretation in the text. Scan and spot-check calculations, especially when comparing tabular information in the text. Are statistical methods used appropriately? Are the statistical tests identified and are test results reported? Do the statistical analyses need to be reviewed by our Statistician Consultant? If so, please request review.: - These results haven't been published before

- There a section of the longitudinal research that reported significant differences but the number of participants is very low, therefore questionable significance and needs a revision of test and reporting

TABLES AND FIGURES:

Is there textual material that would be better presented as a table? However, remember that text and tables must stand alone, and results cannot be presented only in Tables; they must be briefly summarized in the text of the Results section. Do authors portray data appropriately? Are tables and figures labeled well? Is significance stated? Does each figure show what it is supposed to show? Is there duplication? Should any figures be added or deleted? Are photographs in focus with correct contrast? Do they need to be cropped?:

All acceptable

DISCUSSION: Are new results that have not previously been presented in the Results section, introduced in the Discussion? If so, ask Authors to present them first in the Results. Are study limitations stated? Are there any errors of interpretation of data? Are the results compared to appropriate studies? Are statements clear? Is the section too long or too short? Are there recommendations for improvement?:

- Not all limitations are listed

- There is a redundant results in the discussion, over repetition of the results section
- There is a need to discuss the difference found in the literature in dental age estimation between healthy individuals using the Demirjian method.

CONCLUSIONS (for scientific papers):

Are conclusions succinct, numbered, and supported by the data presented? Do the conclusions merely restate the results or add new areas of discussion?:

The conclusion is missing in the structure required

REFERENCES:

Are the number of references appropriate for the paper? Have they been presented in the proper format?:

yes

GENERAL OBSERVATIONS: Does the content of this manuscript represent information of interest and value to the readers of our journals? If not reject it with a comment to that fact. If it does, as journal space is at a premium, can the complete manuscript be condensed while still maintaining quality? Should some sections of the manuscript be expanded, condensed, or omitted?:

Some of the sections need expansion (Introduction, and some aspects in the discussion) and some need condensation (materials and methods and some aspects in the discussion)

APÊNDICES

APÊNDICE I

FICHA DE AVALIAÇÃO

Radiografia nº: _____

Sexo: () masculino () feminino

Idade: _____

Tipo de fissura: _____

Data da radiografia: ____ / ____ / ____

Elemento Dentário	Estágio de Demirjian	Conversão estágios de desenvolvimento
31		
32		
33		
34		
35		
36		
37		

Somatório dos estágios de desenvolvimento dentário: _____

O escore de maturidade convertido na idade dentária: _____

Comparação entre idade dentária com a idade cronológica:

() coincidem: _____

() atrasada: _____

() adiantada: _____

APÊNDICE II

Detalhe de imagem radiográfica panorâmica de uma paciente portadora de FLP do sexo feminino, elementos dentários do hemiarco inferior esquerdo classificados de acordo com os 8 estágios propostos pelo Método de Demirjian (1973)

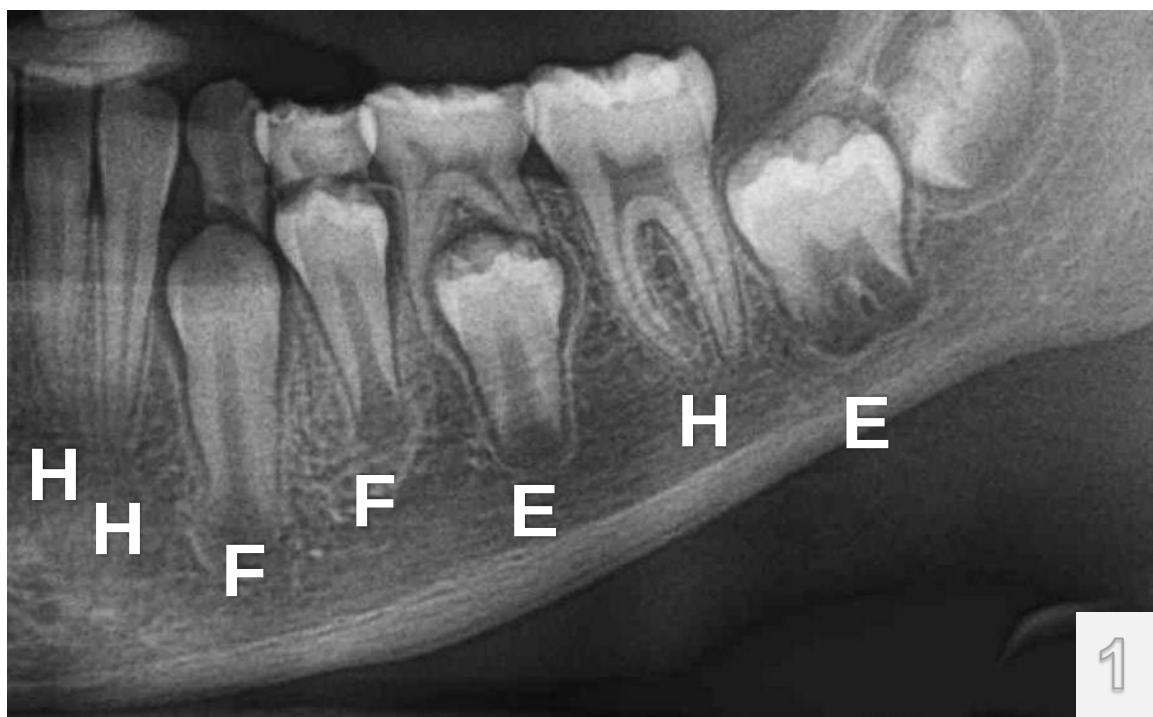


Imagem codificada como paciente número 1.

Fonte: Banco de imagens do setor de fissurados HULW.

APÊNDICE III

Detalhe de imagem radiográfica panorâmica de uma paciente portadora de FLP do sexo feminino mostrando a avaliação dos 7 dentes permanentes inferiores do lado esquerdo, segundo os estágios de Demirjian (1973) e correspondência dos escores numéricos considerando o sexo

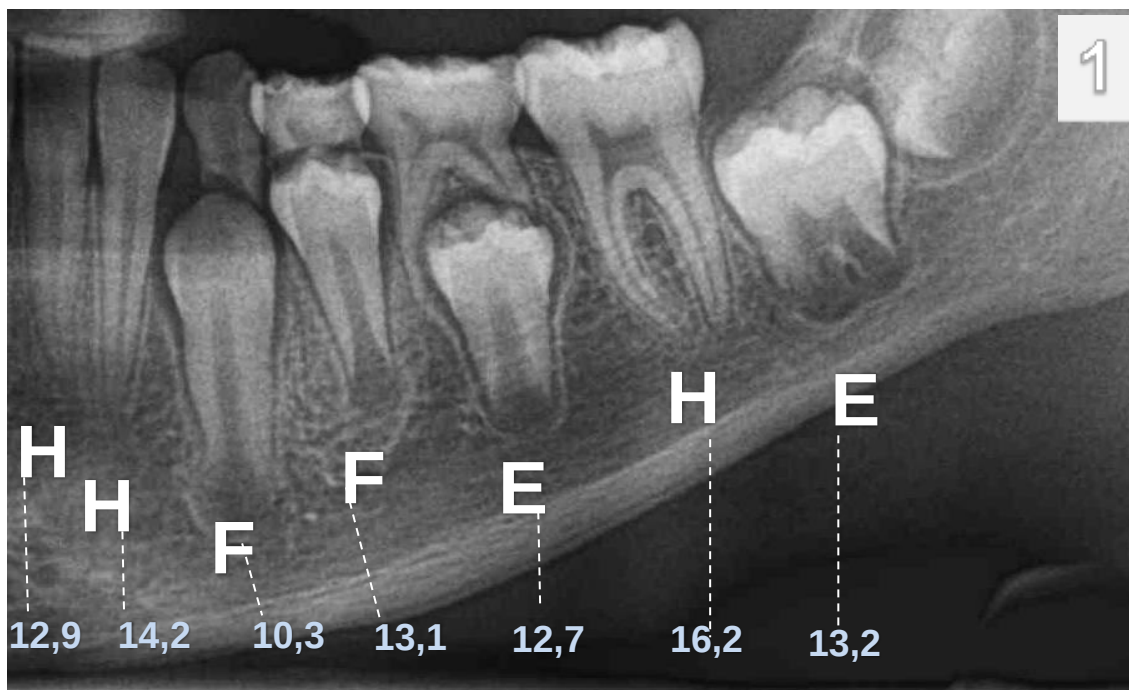
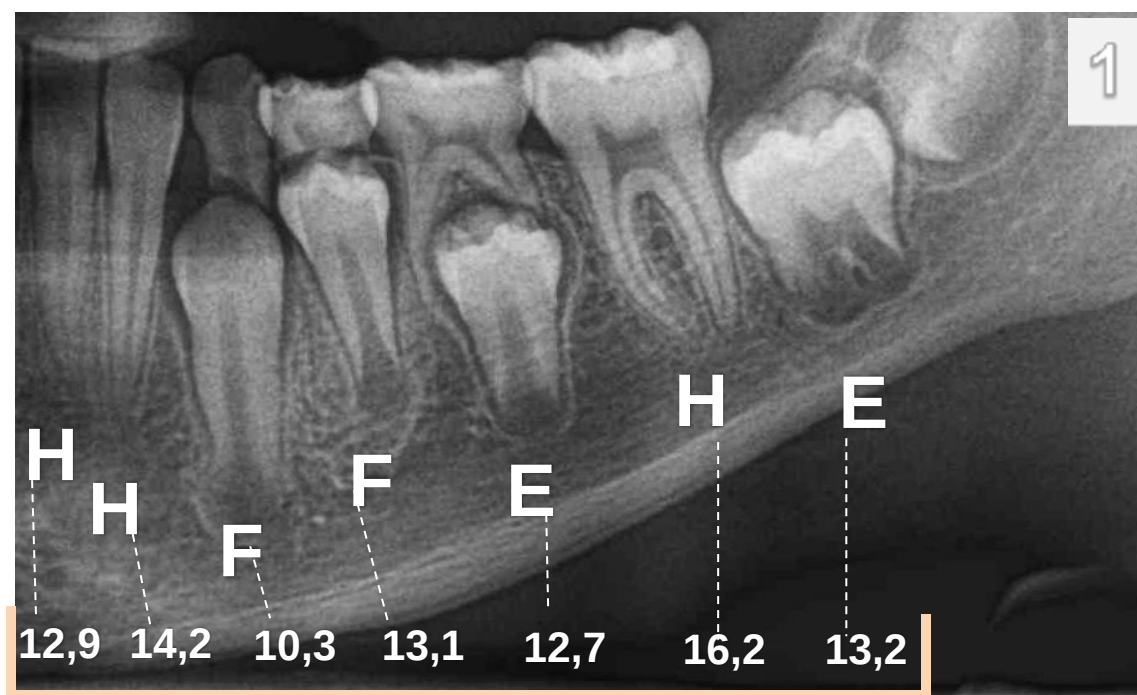


Imagem codificada como paciente número 1.

Fonte: Banco de imagens do setor de fissurados HULW.

APÊNDICE IV

Detalhe de imagem radiográfica panorâmica de uma paciente portadora de FLP do sexo feminino mostrando os valores referentes aos sete dentes avaliados que foram somados. Esta soma corresponde ao escore de maturidade, que é representado em uma escala de 0 a 100. O escore de maturidade, por sua vez, foi convertido na idade dentária



Soma dos escores: **92,6**

Escore de maturidade
convertido na idade dentária:
10a 3m

Imagem codificada como paciente número 1.

Fonte: Banco de imagens do setor de fissurados HULW.

APÊNDICE V

TABELAS

Tabela 2. Distribuição dos tipos de fissura por gênero

Tipo de Fissura	Masculino		Feminino		Total	
	n	%	n	%	n	%
Fissuras pré-forame	12	12,5	10	9,5	22	10,9
Fissuras transforame	84	87,5	90	85,7	174	86,6
Fissuras pós-forame	-	-	5	4,7	5	2,5
Total	96	100,0	105	100,0	201	100,0

Tabela 3. Estatísticas descritivas para as variáveis idade cronológica e idade dentária (em anos) por faixa etária, grupo caso

Faixa etária	CASO									
	Idade cronológica					Idade dentária				
	n	Média	Mediana	Moda	Desvio Padrão	n	Média	Mediana	Moda	Desvio Padrão
7 - 9	85	8,55	8,6	8,9	0,323	85	8,42	8,4	8	0,833
10 - 12	101	11,57	11,6	11	0,873	101	11,39	11,4	12,1	0,922

Tabela 4. Estatísticas descritivas para as variáveis idade cronológica e idade dentária (em anos) por faixa etária, grupo controle

Faixa etária	CONTROLE									
	Idade cronológica					Idade dentária				
	n	Média	Mediana	Moda	Desvio Padrão	n	Média	Mediana	Moda	Desvio Padrão
7 - 9	85	8,54	8,4	7,9	0,909	85	8,54	8,3	8	0,929
10 - 12	101	11,61	11,7	11,1	0,849	101	11,68	11,8	11,9	0,892