

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MONTES CLAROS

Eudes Freire Cardoso

AVALIAÇÃO DA RELAÇÃO ENTRE FISSURA LABIOPALATINA NÃO  
SINDRÔMICA, CÂNCER GÁSTRICO E AGENESIA DENTÁRIA.

Montes Claros – Minas Gerais  
2016

Eudes Freire Cardoso

Avaliação da relação entre fissura labiopalatina não sindrômica,  
câncer gástrico e agenesia dentária.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Cuidado Primário em Saúde da Universidade Estadual de Montes Claros, Unimontes, para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Aspectos clínicos dos cuidados em saúde.

Orientador: Prof. Dr. Hercílio Martelli Júnior

Coorientadora: Profa. Dra. Daniella Reis Barbosa Martelli

Montes Claros - Minas Gerais

2016

C268a Cardoso, Eudes Freire.  
Avaliação da relação entre fissura labiopalatina não sindrômica, câncer gástrico e agenesia dentária [manuscrito] / Eudes Freire Cardoso. – 2016.  
63 f. : il.

Inclui Bibliografia.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Montes Claros -

Unimontes, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde/PPGCS, 2016.

Orientador: Prof. Dr. Hercílio Martelli Júnior.

Coorientadora: Profa. Daniella Reis Barbosa Martelli.

1. Fissura labial. 2. Fissura Palatina. 3. Câncer gástrico. 4. Agenesia Dentária.  
I. Martelli Júnior, Hercílio. II. Martelli, Daniella Reis Barbosa. III. Universidade Estadual de Montes Claros. IV. Título.

Catálogo: Biblioteca Central Professor Antônio Jorge.

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MONTES CLAROS (UNIMONTES)

Reitor: Professor João dos Reis Canela

Vice-reitor: Professor Antônio Alvimar de Souza

Pró-reitor de Pesquisa: Professor Rômulo Soares Barbosa

Coordenadoria de Acompanhamento de Projetos: Professora Karen Tôrres C. L. de Almeida

Coordenadoria de Iniciação Científica: Professor Afrânio Farias de Melo Júnior

Coordenadoria de Inovação Tecnológica: Professor Dario Alves de Almeida

Pró-reitor de Pós Graduação: Professor Hercílio Martelli Júnior

Coordenador de Pós-Graduação *Stricto-sensu*: Professor Ildenilson Meireles Barbosa

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CUIDADO PRIMÁRIO EM SAÚDE

Coordenador: Professor Antônio Prates Caldeira

Coordenadora Adjunta: Professora Máisa Tavares de Souza Leite



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MONTES CLAROS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CUIDADO PRIMÁRIO EM SAÚDE



CANDIDATO: EUDES FREIRE CARDOSO

TÍTULO DO TRABALHO: "Avaliação da relação entre fissura labiopalatina não  
sindrômica, câncer gástrico e agenesia dental"

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: Aspectos clínicos dos cuidados em saúde

LINHA DE PESQUISA: Clínica, diagnóstica e terapêutica das doenças

**BANCA (TITULARES)**

PROF. DR. HERCÍLIO MARTELLI JÚNIOR (ORIENTADOR/PRESIDENTE)  
PROF. DR. DANIELLA REIS BARBOSA MARTELLI (COORIENTADORA)  
PROF. DR. MARCELO EUSTÁQUIO DE SIQUEIRA E ROCHA  
PROF. DR. DANIELA ARAÚJO VELOSO POPOFF

**ASSINATURAS**

**BANCA (SUPLENTES)**

PROF. DR. MARIA FERNANDA SANTOS FIGUEIREDO BRITO  
PROF. DR. MANOEL BRITO JÚNIOR

**ASSINATURAS**

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

APROVADO

REPROVADO

Dedico este trabalho à minha mulher Suelen, às minhas filhas Beatriz e Júlia, as maiores alegrias da minha vida, que souberam entender minha ausência nos muitos momentos desta jornada; aos meus pais Maria Célia e Sadi, pelo dom da vida e em especial à minha mãe, porto seguro de amor, bondade, sabedoria, força e fé. Obrigado pela lição de vida, pelas doces e felizes recordações. Eterna gratidão!

## AGRADECIMENTOS

Ao Sagrado Coração de Jesus, pela força e determinação da minha fé e por iluminar os meus caminhos.

À todos os professores que participaram da minha formação científica.

Às professoras que participaram da banca de qualificação, Thalyta Thyrsa de Almeida Santa Rosa, Michelle Aparecida Santos Borges e Maria Fernanda Santos Figueiredo Brito, pelas contribuições realizadas a este trabalho durante o exame de qualificação.

Aos colegas do mestrado, Magno Otávio, Marcinha, Silvan, Sizina, Farley, Gessandro, Agamenon, Luciana e Suelen, pela harmoniosa convivência e troca de conhecimentos.

À Patrícia, à Carlita e em especial à Cristina, pela imensa colaboração na organização e formatação deste trabalho.

Às alunas da iniciação científica, Maria Fernanda Figueiredo, Júlia Duarte e Fernanda Tófane, pela competência com que realizaram seus trabalhos.

À todos os pacientes e participantes deste estudo, pela disposição em ajudar.

À Fapemig e CNPq, na pessoa do Professor Hercílio Martelli Júnior, pelo apoio financeiro e concessão de bolsas às alunas da iniciação científica.

À Santa Casa de Misericórdia de Montes Claros, à Fundação Dilson Godinho e ao Hospital Universitário Clemente de Faria, pelo acolhimento.

Ao Instituto Alpha de Gastroenterologia, da Universidade Federal de Minas Gerais, na pessoa do Professor Luiz Gonzaga Vaz Coelho, quem viabilizou este trabalho em conjunto com a Unimontes.

À Universidade Estadual de Montes Claros e a Unimed Norte de Minas pela parceria que possibilitou a realização deste mestrado.

À Kátia, secretária do Programa de Pós Graduação em Cuidado Primário em Saúde da Unimontes, pelas orientações e pela atenção.

Aos meus queridos irmãos, Êrico, Bela, Ione, Iole, Tula, Ernane, Helder, Eros e meus queridos sobrinhos, pela alegria, amizade e carinho.

Aos professores Verônica Oliveira Dias e Jairo Evangelista Nascimento, pelos ensinamentos passados e dúvidas esclarecidas.

À Professora Daniella Reis Barbosa Martelli, pelo acolhimento, disponibilidade e pela grande ajuda na elaboração deste trabalho.

Em especial, ao Professor Hercílio Martelli Júnior, pela paciência, imensa generosidade e pela condução serena e segura deste trabalho.

*“Sagrado Coração de Jesus providenciai, eu peço, eu confio, eu agradeço.”*



## RESUMO

As fissuras labiais e ou palatinas não sindrômicas (FL/PNS) se destacam entre as malformações congênitas por representarem o defeito craniofacial mais comum nos seres humanos, ocorrendo em 1 entre 500-2.500 nativos. Nos últimos anos, estudos têm demonstrado uma possível correlação entre alguns tipos de câncer com as FL/PNS e as agenesias dentárias. O objetivo do presente estudo foi avaliar a frequência de FL/PNS em parentes de 1º grau de indivíduos com câncer gástrico e a prevalência de agenesia dentária nestes indivíduos com câncer gástrico. Realizou-se um estudo caso-controle, no período de 2014-2015, em Centros de referência em oncologia na cidade de Montes Claros e no Instituto Alfa de Gastroenterologia da Universidade Federal de Minas Gerais, em Belo Horizonte. As informações coletadas foram armazenadas em um banco de dados, utilizando o programa estatístico, SPSS®, versão 21.0 para Windows®. Os resultados foram analisados, realizando-se análise estatística descritiva, teste Qui-quadrado, teste exato de Fisher e *Odds Ratio* (OR), com intervalo de confiança (IC) de 95%, para estimar a magnitude do risco e os valores com  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significantes. Dos 798 indivíduos participantes do estudo, 113 foram do grupo caso (indivíduos com câncer gástrico) e 685 do grupo controle (sem câncer). A presença de FL/PNS ocorreu em 5 indivíduos do grupo caso (4,42%), enquanto no grupo controle 27 (3,94%) tiveram histórico familiar de FL/PNS ( $p=0,79$ ; IC:95%; 0,43-3,02; OR:1,14). Quanto a presença de agenesia dentária entre indivíduos do grupo caso e controle verificou-se que 12 indivíduos com câncer gástrico (10,61%) apresentaram agenesia enquanto que no grupo controle 77 indivíduos (11,24%) apresentaram esta anomalia dentária ( $p=0,84$ ; IC:95%; 1,49-1,29; OR: 0,94). Estes resultados sugerem que a frequência de FL/PNS não foi significativamente aumentada nos parentes dos pacientes com câncer gástrico, como também não mostraram aumento na frequência da agenesia dentária em indivíduos com câncer gástrico.

Palavras-chave: Fissura labial. Fissura Palatina. Câncer Gástrico. Agenesia Dentária.

## ABSTRACT

Nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate (NSCL±P), stands out among all congenital malformations for representing the most common craniofacial defect in humans, occurring in 1 in 500-2500 live births. In the last years, studies have shown a possible correlation between some types of cancer, NSCL±P and tooth agenesis. The aim of the current study is to determine the frequency of NSCL±P in first-degree relatives of patients with gastric cancer and to analyze the prevalence of tooth agenesis in patients with gastric cancer. A case-control study was conducted between 2014 and 2015 at oncology reference centers in the city of Montes Claros and at the Alfa Institute of Gastroenterology of the Federal University of the State of Minas Gerais in the city of Belo Horizonte. The collected information was stored in a database and analysed using statistical program SPSS® version 21.0 (Statistical Package for Social Sciences for Windows®, Inc., USA). The results were analyzed using descriptive statistics, Fisher's exact test (expected frequency values fell below 5) and the odds ratio (OR) with its 95% confidence interval (95% CI) to estimate the magnitude of the risk. Values with  $p < 0.05$  were considered statistically significant. Of 798 individuals of this study, 113 were in the case group (patients with gastric cancer) and 685 were in the control group (without cancer). The occurrence of NSCL±P was present in 5 individuals in the case group (4.42%), while in the control group 27 individuals (3.94%) had a family history of NSCL±P ( $p = 0.79$ ; CI: 95%; 0.43 to 3.02; OR:1,14). About the presence of individuals with tooth agenesis between case and control groups it was found that 12 individuals with gastric cancer (10.61%) showed agenesis while in the control group 77 patients (11.24%) had this dental anomaly ( $p = 0.84$ ; CI: 95%; 1.49 to 1.29; OR: 0,94). The results suggest that the frequency of NSCL±P was not significantly increased in first-degree relatives of individuals with gastric cancer. It was also observed no increase in the frequency of tooth agenesis in individuals with gastric cancer.

Key words: nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate; tooth agenesis, gastric cancer.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Base embriológica da fissura labial unilateral completa.....	16
Figura 2 – Desenvolvimento do lábio e do palato.....	17
Figura 3 – Desenvolvimento normal das estruturas da face em humanos.....	18
Figura 4 – Distribuição proporcional dos dez tipos de cânceres mais incidentes para 2016, exceto pele não melanoma.....	28
Figura 5 – Representação espacial das taxas brutas de incidência por 100 mil homens, estimadas para o ano de 2016, segundo Unidade da Federação (neoplasia maligna do estômago).....	32
Figura 6 – Representação espacial das taxas brutas de incidência por 100 mil mulheres, estimadas para o ano de 2016, segundo Unidade da Federação (neoplasia maligna do estômago). ....	32

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AXIN2	Proteína inibitória da <i>AXIN 2</i>
BMP4	<i>Bone morphogenetic protein 4</i> (gene de proteína 4 morfogenética dos ossos)
CDH1	<i>E-caderina</i>
DLX	<i>Distaless</i> (gene da família homeobox)
FGF	<i>Factor growth fibroblast</i> (gene do fator de crescimento de fibroblasto)
FDCG	Câncer gástrico familiar herediário
FL	Fissura labial
FLP	Fissura labial e palatina
FL/P	Fissura labial e/ou palatina
FL/PNS	Fissuras labial e/ou palatina não sindrômica
FOXE1	<i>Forkhead Box E1</i> (gene da família de fatores de transcrição tireoidianos)
FP	Fissura palatina
GSC	<i>Gosecoid</i>
IC	Intervalo de confiança
IRF6	<i>Interferon regulatory factor 6</i> (gene do fator regulador de interferon 6)
MSX	<i>Muscle segment homeobox</i> (gene da homeobox do segmento muscular)
OR	<i>Odds Ratio</i>
OXT	<i>Orthodontical</i>
SHH	<i>Sonic hedgehog</i>
TGF- $\alpha$	<i>Transforming Growth Factor <math>\alpha</math></i> (fator de crescimento transformante $\alpha$ )
TGF- $\beta$	<i>Transforming Growth Factor <math>\beta</math></i> (fator de crescimento transformante $\beta$ )

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO .....	12
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	15
2.1 Fissura labial e ou palatina não sindrômica.....	15
2.2 Agenesia dentária.....	26
2.3 Câncer gástrico.....	27
3 OBJETIVOS .....	31
3.1 Objetivo Geral .....	31
3.2 Objetivos Específicos .....	31
4 METODOLOGIA .....	32
5 PRODUTOS .....	34
5.1 Artigo Científico: “ <i>Nonsyndromic cleft lip and palate, gastric cancer and tooth agenesis</i> ” .....	35
6 CONCLUSÕES.....	48
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	49
REFERÊNCIAS .....	50
APÊNDICES .....	58
ANEXOS .....	62

## 1 INTRODUÇÃO

As anomalias congênitas ocorrem em cerca de 5% dos nascidos vivos e representam a segunda causa de mortalidade infantil no Brasil (MS, 1994; Horovitz, 2005). Dentre as malformações congênitas, as fissuras labiais e/ou palatinas (FL/P) destacam-se por representarem as anomalias craniofaciais mais comuns nos seres humanos (OPCS, 1995).

As FL/P podem ocorrer de forma isolada, não sindrômica (FL/PNS), como fenótipo específico, ocorrendo aproximadamente em 70% dos casos. Também podem se apresentar em associações ou síndromes o que corresponde a 30% dos casos (Gorlin *et al.*, 2001; Schutte *et al.*, 1999).

Em termos embrionários, as FL/PNS podem ser definidas como uma região de descontinuidade, ou seja, uma falta de fusão dos processos embrionários que formam a face (Freitas, 1998; Huang *et al.*, 2007). Em decorrência destes defeitos embriológicos, as FL/P podem ser clinicamente classificadas em: fissura labial (FL), fissura palatina (FP), fissuras envolvendo o lábio e o palato (FLP) e as fissuras raras da face (Spina *et al.*, 1972).

Estudos epidemiológicos evidenciam que sua prevalência é relativamente expressiva na população, variando de acordo com a região, a etnia e a condição sócio-econômica (Murray, 2002). No Brasil, os estudos quanto à incidência são escassos e variam consideravelmente. De acordo com os levantamentos epidemiológicos brasileiros, a incidência de FL/PNS varia de 0,19 a 1,46 para cada 1.000 nascimentos (Loffredo *et al.*, 2001; Martelli-Júnior *et al.*, 2006).

A etiologia das FL/PNS é multifatorial envolvendo fatores genéticos e ambientais. O envolvimento genético é complexo e envolve a participação de inúmeros genes que podem estar sob a influência de fatores ambientais (Vieira *et al.*, 2008). Dentre os principais fatores ambientais, conhecidos até o momento, estão a idade materna avançada (Materna *et al.*, 2009), a consanguinidade (Kanaan *et al.*, 2008; Leite *et al.*, 2009), o uso de medicamentos durante a gestação (Zarante *et al.*, 2009), a presença de doenças sistêmicas (Puho *et al.*, 2007), o consumo de bebidas alcoólicas e tabagismo durante a gestação (Leite *et al.*, 2009; Zarante *et al.*, 2009; Jia *et al.*, 2009)

As neoplasias malignas também são consideradas como fatores de risco para as FL/PNS (Mili *et al.*, 1993; Nishe *et al.*, 2000; Zhu *et al.*, 2002; Bille *et al.*, 2005; Menezes *et al.*, 2009; Narod *et al.*, 1997; Taioli *et al.*, 2010), uma vez que estas duas condições têm em comum a influência de fatores de risco ambientais e genéticos que modulam o desenvolvimento celular. Muitos estudos têm procurado estabelecer o risco de câncer para familiares de pacientes com FL/PNS em comparação com a população geral (Bille *et al.*, 2005; Narod *et al.*, 1997; Taioli *et al.*, 2010; Andrade *et al.*, 2011).

No Brasil, as estimativas para o ano de 2015 apontaram a ocorrência de aproximadamente 400 mil casos novos de câncer, sem considerar os cânceres de pele. Os tipos mais incidentes seriam os cânceres de próstata, pulmão, cólon e reto e estômago para o gênero masculino; e os cânceres de mama, colo do útero, cólon e reto, glândula tireóide e estômago para o gênero feminino (INCA, 2014).

Vários estudos apontam uma associação entre câncer gástrico e FL/PNS em familiares que segregam a mutação do gene *CDH-1(E-caderina)*, relacionado ao câncer gástrico hereditário e que é expressiva no desenvolvimento da face (Oliveira *et al.*, 2006; Frebourg *et al.*, 2006; Kluijt *et al.*, 2012; Benusiglio *et al.*, 2013).

Uma revisão sistemática recente concluiu que o risco aumentado de câncer entre parentes de indivíduos com FL/PNS não pode ser totalmente confirmado. No entanto, destaca a necessidade de novos estudos que permitam associar FL/PNS e câncer (Popoff *et al.*, 2013).

A agenesia dentária é a ausência do desenvolvimento de uma estrutura dentária que resulta na alteração do número de dentes presentes na cavidade bucal e constitui a anomalia de desenvolvimento mais frequente na dentição humana (Matalova *et al.*, 2008). Estudos têm correlacionado também a presença de agenesia dentária com a presença de alguns tipos de neoplasia (Lammi *et al.*, 2004; Lindor *et al.*, 2014; Bonds *et al.*, 2014; Callahan *et al.*, 2009). Em indivíduos com FL/P, a agenesia mais frequente é a do incisivo lateral superior, seguida pelo segundo pré-molar superior e segundo pré-molar inferior (Tortora *et al.*, 2008; Ribeiro *et al.*, 2003).

Sendo assim, baseando nestes dados e no número reduzido de estudos envolvendo a população com FL/PNS, essa investigação científica avaliou a prevalência de FL/PNS em

familiares (primeiro grau: pai, mãe, filhos e irmãos) sobreviventes ao câncer gástrico e de agenesia dentária nestes pacientes com câncer gástrico, a fim de melhor elucidar a associação dessa neoplasia maligna, as FL/PNS e agenesia dentária.



## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Fissura labial e ou palatina não sindrômica

#### 2.1.1 Características gerais

As FL/PNS são anomalias congênitas caracterizadas por regiões de descontinuidade no lábio e/ou palato, devido a falhas na fusão dos processos faciais embrionários (Murray; Schutte, 2004). A FL/P é uma anomalia craniofacial comum em humanos e pode ocorrer como característica de um quadro sindrômico ou isolado, quando os indivíduos afetados não apresentam qualquer anomalia estrutural associada (Gorlin *et al.*, 2001; Schutte *et al.*, 1999).

A etiologia multifatorial complexa da FL/PNS justifica a diversidade de resultados apresentados na literatura, em que inúmeros fatores ambientais e genes, atuando isoladamente ou em conjunto estão envolvidos com a sua etiologia (Murray, 2002; Dudas *et al.*, 2007)

As FL/PNS são consideradas relevantes para o desenvolvimento anatômico, funcional, social e afetivo. Pode haver neste caso, tanto uma aceitação surpreendida quanto uma recusa do neonato pela família (Paranaíba *et al.*, 2009). Sendo assim as crianças com fissuras e seus familiares podem experimentar um significativo estresse crônico (Duarte *et al.*, 1999).

Os pacientes com FL/PNS apresentam comprometimento psicológico, estético, alterações na fala e no posicionamento dentário. Além disso, pequenas malformações adicionais são características frequentes na FL/PNS isolada. Dentre as anomalias, destacam-se as agenesias dentárias, que são aproximadamente cinco vezes mais frequentes em indivíduos com FL/PNS do que na população em geral e podem ser consideradas como parte do fenótipo da FL/PNS (Vieira, 2008).

Pelo impacto que as FL/PNS podem causar, os pacientes devem ser acompanhados por uma equipe multidisciplinar, desde o nascimento até a idade adulta, propiciando o necessário ajustamento à sociedade (Letra *et al.*, 2007; Cerqueira *et al.*, 2001). Essa abordagem terapêutica multiprofissional e interdisciplinar envolve a participação de médicos, psicólogos, fonoaudiólogos, nutricionistas, assistentes sociais, fisioterapeutas e cirurgiões dentistas (Cardoso *et al.*, 2005).

### 2.1.2 Embriologia

As características morfológicas definidas pelo processo de crescimento e desenvolvimento craniofacial são dependentes dos componentes genéticos e dos componentes ambientais (Tobiasen *et al.*, 1990; Murthy *et al.*, 2009).

A formação do lábio e do palato compreende uma cascata de eventos complexos controlados durante o desenvolvimento embrionário, regulados através de genes que exigem uma estreita relação entre migração celular, crescimento e diferenciação e apoptose (Dixon *et al.*, 2011; Mossey *et al.*, 2009; Stanier *et al.*, 2004).

Para uma melhor compreensão do mecanismo que leva as FL/P é importante que se entenda o desenvolvimento normal das estruturas envolvidas nestas alterações. As FL/P se desenvolvem nos estágios precoces da embriogênese e ocorrem devido as falhas no desenvolvimento ou na maturação dos processos embrionários entre a 4ª e 8ª semana de vida intra-uterina (Prescott *et al.*, 2001; Altman *et al.*, 1997).

As regiões do lábio e do palato são desenvolvidas a partir do palato primário e do palato secundário. O palato primário contribui para a formação do lábio e a porção pré maxilar da maxila. O palato secundário é o primórdio das partes dura e mole do palato. Sabe-se que as formações do lábio superior e do palato são temporalmente diferentes. Durante a quarta semana de gestação, células da crista neural proveniente do tubo neural anterior migram para formar o primórdio facial. Dela surge o processo nasal medial e o lateral que se fundem ao processo maxilar para formar a parte central do lábio superior, o palato primário e o nariz. O palato secundário começa a ser formado na sexta semana de gestação, quando, inicialmente, suas placas palatinas aparecem como duas extensões no lado interno da maxila, ao longo da superfície lateral da língua (Montandon *et al.*, 2001) (Figuras 1 e 2).

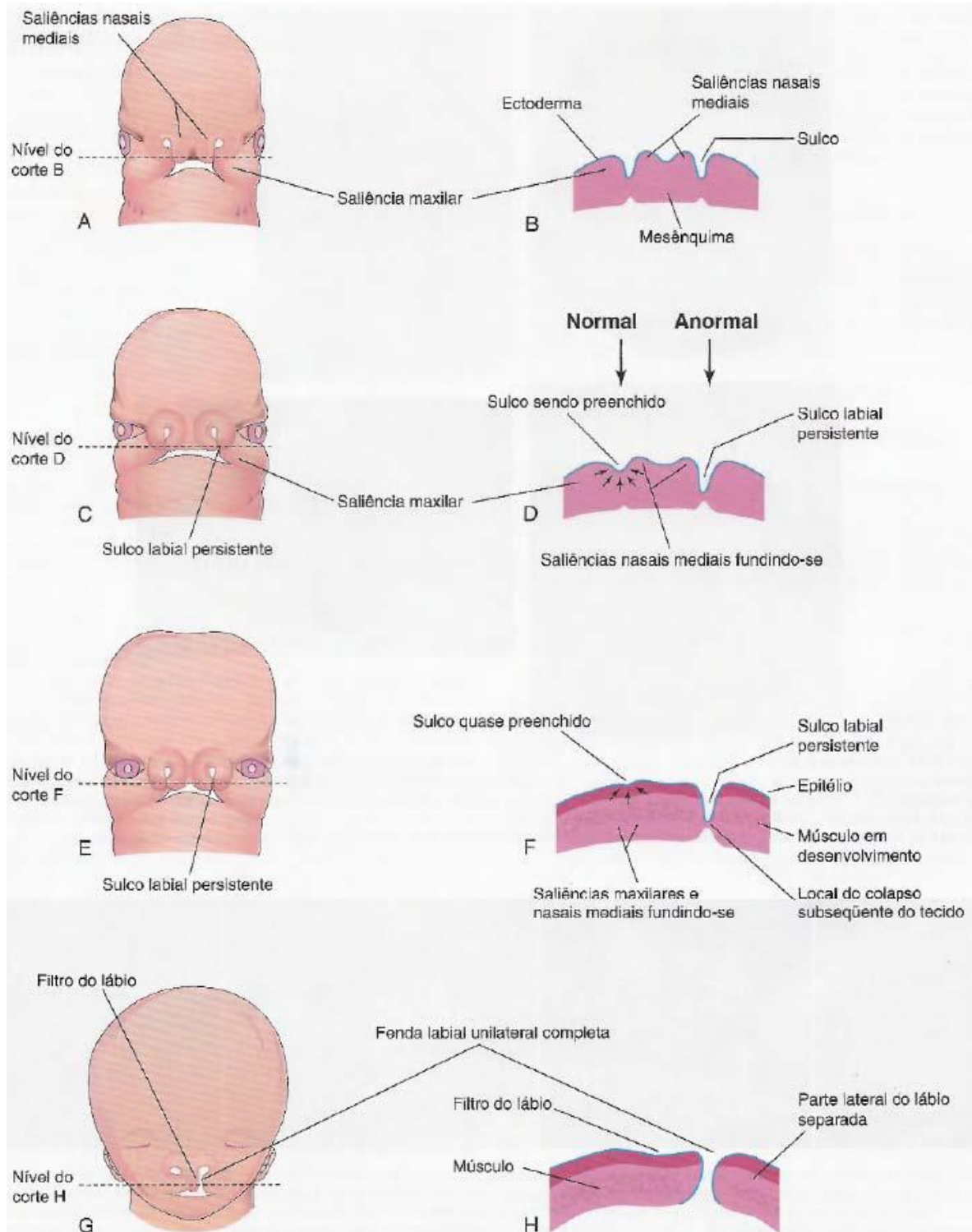


Figura 1: Desenho da base embriológica da fissura labial unilateral completa. A, embrião de 5 semanas. B, corte horizontal da cabeça que demonstra os sulcos entre as saliências maxilares e as saliências nasais se fundindo. C, sulco labial persistente do lado esquerdo. D, sulco ao ser preenchido do lado direito após a proliferação do mesênquima (setas). E, embrião de 7 semanas. F, fusão das saliências maxilares e nasais com preenchimento do sulco. G, fissura unilateral completa. H, estiramento do epitélio e a ruptura dos tecidos do assoalho do sulco labial persistente do lado esquerdo, com formação de uma fissura labial unilateral completa (Montandon *et al.*, 2001).

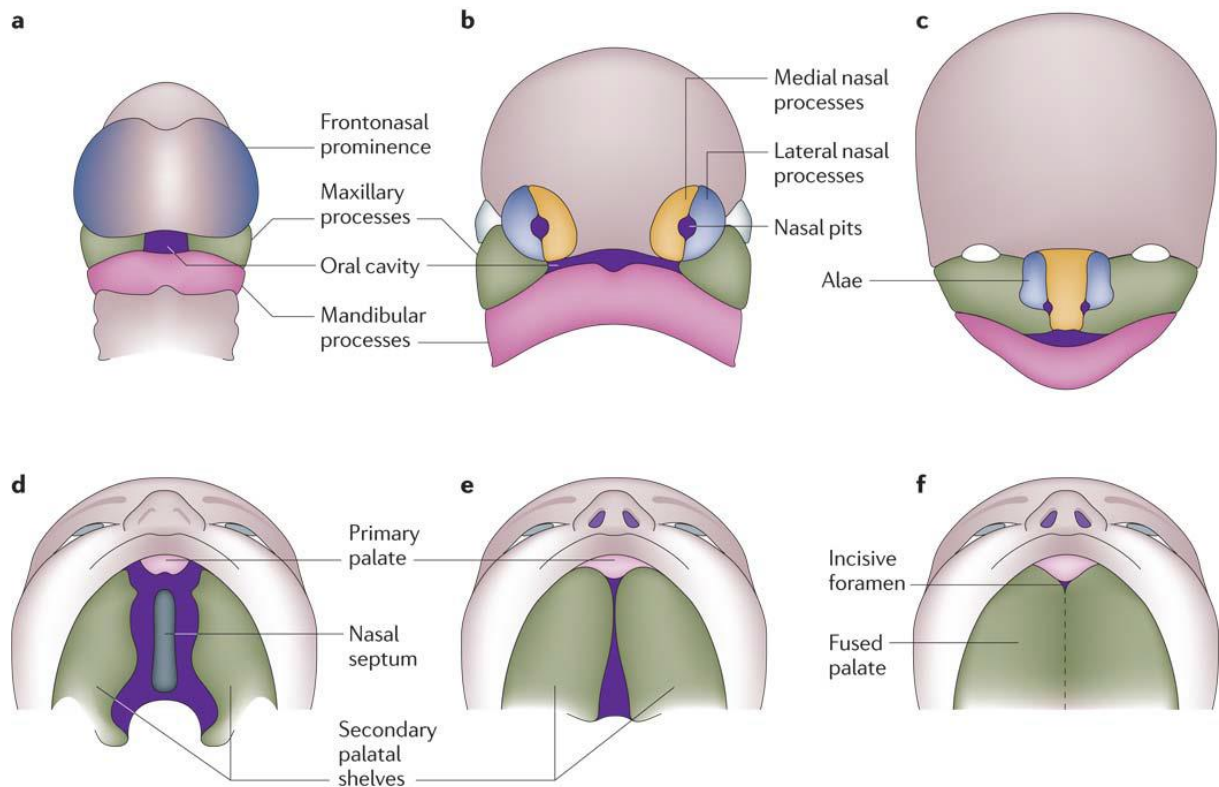


Figura 2: Desenvolvimento do lábio e do palato: Diagramas esquemáticos do desenvolvimento do lábio e do palato em seres humanos. a) Desenvolvimento da proeminência frontonasal, processos maxilar e mandibular da cavidade oral primitiva, na quarta semana de desenvolvimento embrionário. b) Formação dos processos nasais mediais e laterais, na quinta semana. c) Fusão dos processos nasais mediais e maxilares para formar, respectivamente, o lábio superior e palato primário, até ao final da sexta semana. Os processos nasais laterais formam a aleta nasal. Da mesma forma, os processos mandibulares se fundem para formar o maxilar inferior. d) Durante a sexta semana da embriogênese, o palato secundário desenvolve-se crescendo verticalmente para baixo ao lado da língua. e) Posteriormente, as prateleiras palatais elevam para uma posição horizontal acima da língua, entrando em contato um com o outro, iniciando-se a fusão. f) Fusão de prateleiras palatais, finalmente, divide o espaço oronasal em cavidades orais e nasais (Montandon *et al.*, 2001; Mossey *et al.*, 2009).

Por volta da nona semana, ambas as placas palatinas sofrem uma rápida transformação horizontal, movendo-se sobre a língua e fusionando-se uma com a outra e com o septo nasal (Prescott *et al.*, 2001; Altman *et al.*, 1997). Posteriormente, ocorre a distinção do mesênquima palatino que se diferencia em elementos musculares e ósseos, que correspondem, respectivamente, a localização dos palatos mole e duro. Esse processo se completa na décima semana de embriogênese, com a finalização dos processos fusionados provenientes do palato primário e do secundário e do septo nasal (Figura 2e 3). Assim, o desenvolvimento do palato secundário em mamíferos divide o espaço oronasal em cavidades oral e nasal, permitindo que a mastigação e a respiração sejam realizadas simultaneamente (Montandon *et al.*, 2001).

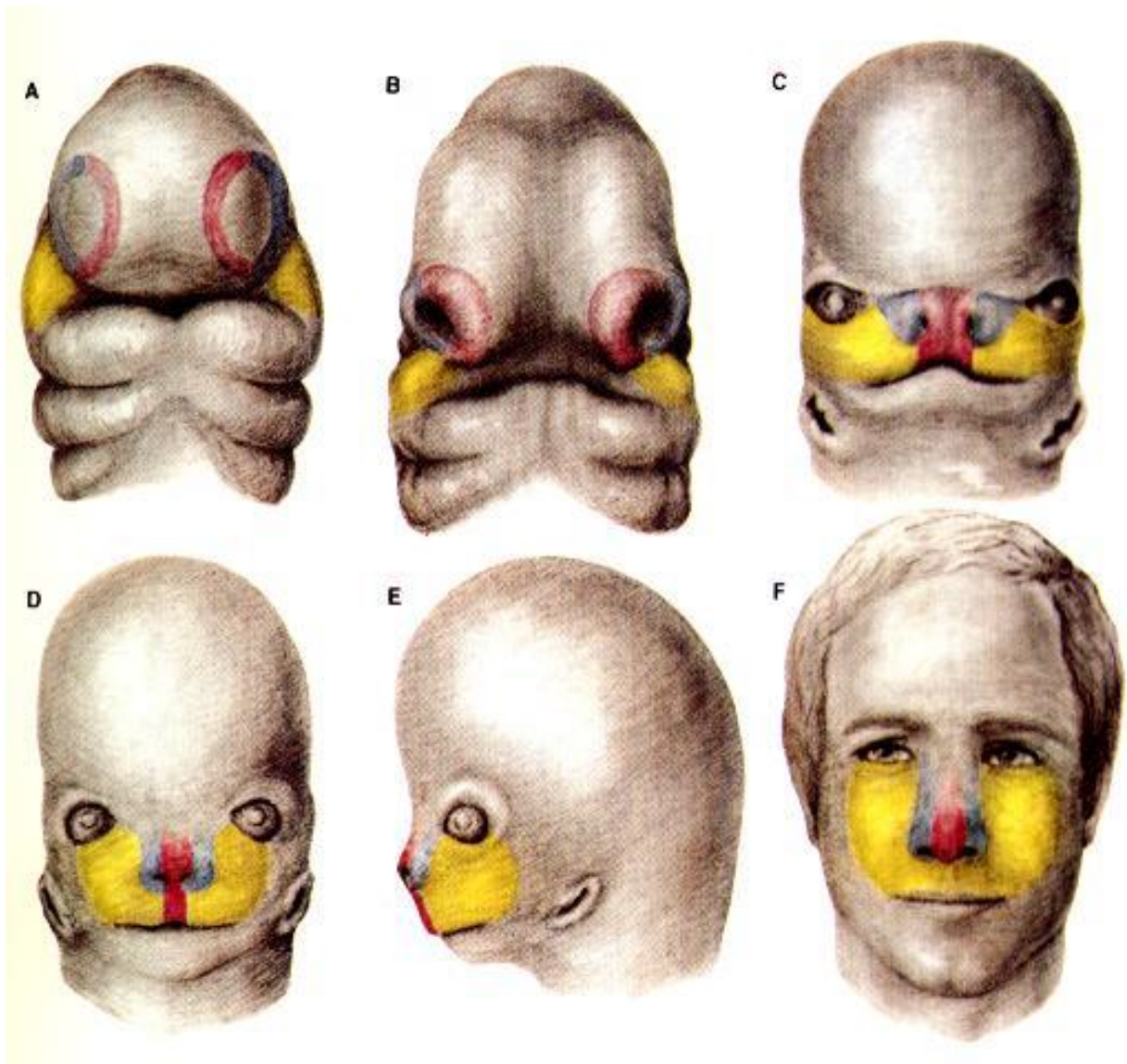


Figura 3: Desenvolvimento normal das estruturas da face em humanos. As cores representam as seguintes proeminências: amarelo=maxilares; azul=nasais laterais e vermelho=nasais mediais (Montandon *et al.*, 2001; Mossey *et al.*, 2009).

O desenvolvimento do lábio e do palato envolve uma cascata de eventos de alta complexidade, coordenado pela interação de fatores de transcrição e sinalizadores moleculares, juntamente com interações célula-célula e aquisição de polarização celular que são essenciais para o desenvolvimento normal da face durante a embriogênese (Montandon *et al.*, 2001; Mossey *et al.*, 2009). Os distúrbios ocorridos durante esses processos de formação teciduais ou na fusão deles, assim como os distúrbios nos genes controladores desses mecanismos e/ou a inibição desses genes, por agentes teratogênicos podem resultar na ocorrência de FL/P (Stanier *et al.*, 2004). Estes processos biológicos de formação facial são controlados por diversos genes, como a família de genes *homeobox*, *SHH* (*sonic hedgehog*),

OXT (*orthodontical*), GSC (*gosecoid*), DLX (*distalless*), e MSX (*muscle segment homeobox*). Esses genes, em condições normais, são derivados da crista neural e são expressos no ectomesênquima. Assim, muitos desses genes têm sido associados à patogênese das FL/P (Thomason *et al.*, 2009).

Como manifestação clínica da alteração embriológica, as FL/P podem ser categorizadas em 3 grupos distintos, representados pelas FLP, FL e FP (Vieira, 2008). Desta forma, alterações na fusão das proeminências maxilares e nasal média e/ou das placas palatinas resultam nas fissuras em suas respectivas áreas (Langman, 1982). FL/P aparece comumente com FL com ou sem FP ou FP isolada. Essa subdivisão é validada pela constatação de que, na maioria dos casos, FL com ou sem FP e FP isolada não segregam na mesma família (Montandon *et al.*, 2001). Adicionalmente, há evidências de que FP isolada comporta-se como uma entidade distinta geneticamente da FL e FLP (Carinci, 2007).

### 2.1.3 Classificação e características clínicas

A FL/P pode estar associada a mais de 300 síndromes. Ela ocorre em aproximadamente 70% dos indivíduos na forma não-sindrômica (FL/PNS), ou seja, sem associação com outras malformações e sem alterações comportamentais e/ou cognitivas. Os demais 30% estão associados a desordens mendelianas (autossômica dominante, autossômica recessiva ou ligada ao cromossomo X), cromossômicas, teratogênicas ou condições esporádicas que incluem múltiplos defeitos congênitos (Gorlin *et al.*, 2001; Schutte *et al.*, 1999).

Os critérios de classificação são amplos e fundamentam-se em diferentes aspectos, como por exemplo, características morfológicas (Fraser, 1971; Huang *et al.*, 2007) e embrionárias (Talarova *et al.*, 1998; Kriens, 1990). As classificações designadas por Davis e Ritche (1923); Veau (1971); (Kernahan, 1990; Davis *et al.*, 1923) desenvolveram outras, dentre as quais merece ênfase a de Spina *et al.* (1972) e Spina (1973) que estabelecem o forame incisivo como referência anatômica, em quatro diferentes grupos: Grupo I – FL – fissuras pré-forame incisivo, unilateral incompleta/completa; bilateral incompleta/completa; mediana incompleta/completa; Grupo II – FL/P – fissuras transforame incisivo, unilateral e bilateral; Grupo III – FP – fissuras pós-forame incisivo, completa e incompleta e Grupo IV – fissuras raras da face (Veau, 1971; Paranaíba *et al.*, 2010).

Torna-se necessária a distinção embriológica entre as FL e FL/P das FP, uma vez que o desenvolvimento e o mecanismo fisiopatológico ocorrem de modo diferenciado (Cerqueira *et al.*, 2001). Nesse sentido, Gorlin (2001) expõe que a FL/P é mais comum que a FL ou FP. Ao detectar que indivíduos com FL e FL/P raramente tinham parentes portadores de FP, Fogh Andersen (1942) registrou que as FL, FL/P e FP podem ter causas genéticas distintas. O referido autor demonstraram que dos 703 casos estudados, apenas 0,07% dos parentes de crianças com FL e FL/P tinham FP e que a maioria era de segundo grau ou mais. Em consonância, verificou-se que apenas 0,27% dos parentes de crianças com FP apresentavam FL e FL/P, e novamente, eram parentes distantes. Pondera-se que houvesse relação genética entre FL e a FL/P e a FP, haveria também expectativa de episódios mais frequentes, de ambos, em famílias com vários indivíduos afetados. Ademais, nenhum dos pares de gêmeos, especialmente os monozigóticos, demonstrou as referidas fissuras, fato que reafirma a condição de que se tratam de grupos genéticos distintos. Nesse contexto, ao remeter-se aos fatores genéticos, é recomendável que as FL e FL/P sejam analisadas separadamente (Spina, 1973; Kot *et al.*, 2007).

No que concerne à extensão anatômica, verifica-se que 80% dos casos de FL são unilaterais, e 20% bilaterais e que, aproximadamente, 70% das FL, ocorrem no lado esquerdo (Fogh-Andersen, 1942). A razão entre as FL unilaterais esquerda, fissuras unilaterais direita e fissuras bilaterais é de, respectivamente, 6:3:1 (Neville *et al.*, 2009). Há registros de uma análise que abrangeu uma amostra de 126 crianças brasileiras com FL/P, não sindrômicas, em que foi detectada maior ocorrência de FL/P, seguidas pelas FL e FP, isoladas (Paranaíba *et al.*, 2009). Outro estudo corrobora a referida distribuição clínica durante levantamento realizado em Alfenas, Minas Gerais (Martelli-Júnior *et al.*, 2007).

### 2.1.5 Epidemiologia

A FL/P é uma das anomalias mais comuns nos seres humanos, cuja incidência pode variar entre 1:500 e 1:2.000 nascidos vivos, variando de acordo com a localização geográfica, a etnia e a condição socioeconômica da população estudada (Murray, 2012). Como pode ser observado nos seguintes exemplos: em índios americanos a incidência é de 3,6:1.000, em japoneses é de 2,1:1.000, em chineses 1,4:1000 e em caucasianos 0,7-1,3:1.000; contudo a frequência entre os negros de 0,3:1.000 é menor (Gorlin *et al.*, 2001).

No Brasil, os estudos quanto à incidência das FL/PNS são escassos e variam consideravelmente. De acordo com os levantamentos epidemiológicos brasileiros, a incidência de FL/PNS varia de 0,19 a 1,46 para cada 1.000 nascimentos (Loffredo *et al.*, 2001). Não se sabe se a variação observada entre os estudos epidemiológicos é real ou associada às diferenças metodológicas (Lofredo *et al.*, 2001; Martelli-Júnior *et al.*, 2006).

De modo geral, os estudos demonstram que as FL/PNS são mais frequentes no gênero masculino em relação ao feminino (2:1) (Lofredo *et al.*, 2001; Martelli-Júnior *et al.*, 2007). As estimativas revelam que 60% a 80% dos fissurados são homens (Mossey *et al.*, 2009). Conforme demonstrado por Neville *et al.* (2009), o gênero masculino é também, mais propenso à apresentar defeitos de maior gravidade e extensão. Comprova-se também este dimorfismo sexual em relação à FP que é mais prevalente no sexo feminino, enquanto a FL/P é mais comum no sexo masculino. (Martelli-Júnior *et al.*, 2007)

#### 2.1.7 Etiologia

Mesmo representando um defeito congênito comum, a etiopatogenia das FL/PNS permanece incerta por ser difícil determinar o exato momento e a razão precisa pela qual não houve coalescência dos processos que dão origem à face (Vieira, 2008). Isto é, em grande parte, reflexo da complexidade e da diversidade dos mecanismos moleculares envolvidos na embriogênese, que são influenciados pela participação de múltiplos genes e de fatores ambientais (Tobiasen, 1990; Murthy *et al.*, 2009).

#### 2.1.8 Fatores de risco ambientais

Dentre os principais fatores ambientais, conhecidos até o momento, relacionados à etiologia das FL/PNS está a idade materna avançada (Materna *et al.*, 2009), a consanguinidade (Kanaan *et al.*, 2008; Leite *et al.*, 2009), o uso de medicamentos durante a gestação (Zarante *et al.*, 2009), a presença de doenças sistêmicas (Puho *et al.*, 2007), o consumo de bebidas alcoólicas e o tabagismo durante a gestação (Leite *et al.*, 2009; Zarante *et al.*, 2009; Jia *et al.*, 2009) e a avitaminose, particularmente durante o primeiro trimestre de gestação (Johnson *et al.*, 2008).



As variáveis idades materna e paterna têm sido consideradas como fatores de risco para as FL/P, embora numa meta-análise realizada por Vieira *et al.* (2002) os resultados apresentem-se contraditórios. Martelli *et al.*(2010), verificaram a associação entre a idade materna e o risco aumentado para FL/P, porém a idade paterna não foi estatisticamente significativa para a ocorrência de um risco aumentado para FL/P (Martelli *et al.*, 2010).

Ainda dentre as avaliações que englobam os fatores de risco para a ocorrência de FL/PNS, há um estudo que integra os aspectos voltados para a saúde materna (hipertensão arterial, alterações neurológicas, diabetes mellitus e consumo de álcool), a história reprodutiva, o uso de medicamentos, como antiepilépticos, antibióticos, vitaminas e hormônios. Os resultados indicaram que o único fator de risco que conferiu aumento à susceptibilidade para FL/PNS foi a história prévia de natimorto (Tamburini *et al.*, 2012).

Outras variáveis ambientais considerados como fatores de risco para as FL/PNS são as neoplasias malignas. Vários autores têm proposto que neoplasias malignas e malformações congênitas tais como as FL/PNS, podem apresentar uma origem comum (Mili *et al.*,1993; Nishi *et al.*, 2000; Zhu *et al.*, 2002; Bile *et al.*,2005; Menezes *et al.*, 2009). A explicação para tal fato não é conhecida, contudo é hipotetizado que essas duas condições podem ter variações genéticas comuns que regulam o crescimento e o desenvolvimento tecidual (Narod *et al.*, 1997; Nishi *et al.*, 2000; Taioli *et al.*, 2010).

#### 2.1.9 Fatores de risco genéticos

A atuação dos genes responsáveis pelas FL/PNS não se restringe aos aspectos relacionados ao desenvolvimento da face e do palato, mas também aumentando a susceptibilidade genética para os agentes ambientais. (Tamburini *et al.*, 2012)

A primeira investigação que relatou que as FL/PNS tem um forte componente genético foi realizada por Fogh-Andersen (1942), por meio de um estudo populacional. Contudo, análises realizadas nas últimas décadas conduzem a uma conclusão de recorrência familiar para o desenvolvimento das FL/PNS (Melnick *et al.*, 1980; Silvertsen *et al.*, 2008), ainda que não se obtenha a indicação de princípio clássico de herança mendeliana. (Grosen *et al.*, 2010)

Muitos estudos têm sido realizados na tentativa de determinar regiões cromossômicas e genes que possam estar envolvidos na etiologia das FL/PNS (Natsume *et al.*, 2000; Paranaíba *et al.*, 2010; Birnbaum *et al.*, 2009). Estimativas sugerem que de 3 a 14 genes possam contribuir para as FL/P (Murthy *et al.*, 2009; Paráíba *et al.*, 2010). Entre os principais genes candidatos à associação com as FL/P, destacam-se: *TGF $\alpha$* , *TGF $\beta$* , *CDH1*, *AXIN2*, *MSX*, *BMP4*, *IRF-6*, *FGF*, *FOXE*, dentre outros.

Os resultados de mapeamento de muitos genes e estudos de associação de outros genes candidatos em potencial para desenvolvimento de FL/PNS são considerados inconclusivos ou não têm sido replicados em estudos diferentes (Birnbaum *et al.*, 2009).

#### 2.1.10 Associação entre fissura labiopalatina e câncer

No Brasil, as estimativas para o ano de 2015 apontaram a ocorrência de aproximadamente 400 mil casos novos de câncer, incluindo os casos de pele não melanoma, reforçando a magnitude do problema da doença no país. Sem os casos de câncer da pele não melanoma, estima-se um total de 395 mil casos novos. Os tipos mais incidentes serão os cânceres de pele não melanoma, próstata, pulmão, cólon e reto e estômago para o gênero masculino; e os cânceres de pele não melanoma, mama, colo do útero, cólon e reto e glândula tireóide para o gênero feminino (INCA, 2014).

Mesmo representando um importante problema de saúde pública com expressiva prevalência na população, ainda são escassos os estudos correlacionando o risco de câncer em familiares de FL/PNS, assim como o risco de FL/PNS em indivíduos com câncer na família (Marazita *et al.*, 2002; Windhan *et al.*, 1985).

Para o risco do câncer em si, na população geral, os fatores de risco podem ser encontrados no ambiente físico, serem herdados ou representar hábitos ou costumes próprios de um determinado ambiente social e cultural (INCA, 2014). A maioria dos casos de câncer (80%) está relacionada ao meio ambiente, no qual encontramos um grande número de fatores de risco. Para familiares e/ou pacientes com FL/PNS esse risco não foi completamente esclarecido, mas para alguns tipos de tumores, contudo, ser familiar de pacientes com FL/PNS pode ser um fator de risco associado ao aumento de câncer (Zhu *et al.*, 2002; Naros *et al.*,

1997). Tal fato pode ser observado pela maior incidência de câncer em indivíduos familiares de pacientes com FL/PNS, do que para a população em geral (Windhan *et al.*, 1985; Marazita *et al.*, 2002).

Estudos verificaram que mutações no gene *CDH-1*, acontecem em cerca de 12,5% das famílias com câncer gástrico difuso familiar (CGDF). O gene *CDH-1* codifica a produção da glicoproteína E-caderina responsável pela adesão intercelular, presente em células epiteliais. Durante o desenvolvimento embrionário, esta molécula de adesão celular E-caderina, é altamente expressa em células da proeminência fronto-nasal, medial e lateral; estágio crítico de desenvolvimento do lábio e do palato (Oliveira *et al.*, 2006; Frebourg *et al.*, 2006).

Estudos genéticos identificaram genes em indivíduos com FL/PNS que estariam envolvidos na etiologia do câncer gástrico e colorretal e poderiam ser determinantes de risco para sua ocorrência (Duarte *et al.*, 1999; Taioli *et al.*, 2010). Suportando essa hipótese, destaca-se a identificação de mutações em *CDH-1*, em famílias, segregando-se membros com câncer gástrico difuso hereditário e FL/PNS (Oliveira *et al.*, 2006; Paranaíba *et al.*, 2010; Jang *et al.*, 2001; Lidra *et al.*, 2005; Benusiglio *et al.*, 2013; Kluijt *et al.*, 2012)

Em face das possíveis relações etiológicas entre estas duas importantes condições de saúde pública, câncer e FL/PNS, vêm surgindo em diversas regiões mundiais, análises sobre esta possível correlação (Menezes *et al.*, 2009; Taioli *et al.*, 2010; Brito *et al.*, 2014).

Bille *et al* (2005), relataram aumento significativo do risco de cânceres de mama, de cérebro e o câncer de pulmão, em indivíduos que nasceram com fissuras orais. Zhu *et al.*(2002), também relataram maior risco de câncer em pais de crianças nascidas com FL/PNS. Genes moduladores do fator de crescimento de fibroblasto (FGF) foram associados com diversos tipos de câncer e é sabido que estes genes participam em cerca de 3% dos casos de FL/PNS (Hozyas *et al.*, 2013; Yildirin *et al.*, 2012).

Vieira *et al.* (2008), avaliaram o risco de familiares de indivíduos com FL/PNS desenvolverem câncer. Mostraram que esta associação é seis vezes maior do que na população em geral. Atribuíram estes achados a possíveis mecanismos genéticos comuns entre ambas as condições. Por outro lado, Martelli *et al.* (2013), analisaram o risco de

FL/PNS em parentes de mulheres com câncer de mama e não observaram um aumento no risco de FL/PNS (Martelli *et al.*, 2013).

Em uma revisão sistemática recente da literatura, os autores concluíram que um risco aumentado de câncer entre parentes de indivíduos com FL/PNS não pode ser totalmente confirmada. No entanto, estudos com esse propósito específico sugerem que parentes de primeiro e segundo graus de indivíduos com FL/PNS têm alguns tipos de câncer com mais frequência do que as famílias sem história de FL/PNS. Destaca a necessidade de novos estudos que permitam associar FL/PNS e câncer. (Popoff *et al.*, 2013).

Além disso, as FL/P são consideradas relevantes para o desenvolvimento anatômico, funcional, social e afetivo, de maneira que as crianças com FL/P e seus familiares experimentam, quase sempre, um significativo estresse crônico (Duarte *et al.*, 1999). Apesar de não haver evidência científica, tem-se relacionado esse estresse crônico com o maior risco de desenvolver câncer. Com a identificação dos fatores etiológicos envolvidos, sobretudo os fatores de risco modificáveis associados à incidência de FL/PNS, seria possível estabelecer a profilaxia do risco de câncer para familiares desses indivíduos. Além disso, compreender-se-ia melhor a doença, instituindo-se medidas de prevenção, a partir de uma orientação genética efetiva, representando o primeiro passo para redução da incidência de câncer em indivíduos familiares de FL/PNS (Sonvilla *et al.*, 2008).

## 2.2 Agenesia dentária

A agenesia dentária consiste em uma anomalia de desenvolvimento, que resulta na alteração do número de dentes presentes na cavidade bucal, muito comum nos seres humanos. Podem ser classificadas quanto ao número de dentes envolvidos em hipodontia, oligodontia e anodontia total. Hipodontia é definida como a ausência congênita de menos de 6 dentes permanentes, oligodontia como a ausência congênita de mais de 6 dentes permanentes e anodontia total como a ausência de todos os dentes permanentes (Matalova *et al.*, 2008).

Em indivíduos com FL/P a agenesia mais frequente é do incisivo lateral superior (27,9-38,2%), seguida pelo segundo pré-molar superior (4,9-20%), e segundo pré-molar inferior (4%) (Tortora *et al.*, 2008; Ribeiro *et al.*, 2003).

A prevalência de agenesia no lado esquerdo é significativamente maior do que no direito (Matern *et al.*, 2011; Akcan *et al.*, 2010). Segundo Matern *et al.* (2011) tanto as fissuras do lado esquerdo como as do lado direito foram relacionadas mais frequentemente à agenesias do lado esquerdo.

A elevada prevalência de agenesia do incisivo lateral superior também observada no lado oposto da fissura pode ser resultado de uma microforma de fissura (fissura bilateral incompleta), representando um sub-fenótipo dessa anomalia (Kucher *et al.*, 2010).

A etiologia mais aceita para explicar a agenesia dentária é a alteração na expressão de genes específicos, sendo o *MSX1*, *AXIN2* e *PAX9* os mais estudados, genes que também estão relacionados na ocorrência das FL/P (Matalova *et al.*, 2008; De Coster *et al.*, 2009).

Estudos epidemiológicos e de investigação genética têm proposto que agenesia dentária e câncer compartilham vias moleculares comuns, identificando uma presença maior de câncer em pessoas com agenesia dentária (Kucher *et al.*, 2013; Charlothon *et al.*, 2008; Lammi, 2004). Charlothon *et al.* (2008), relataram que mulheres com câncer de ovário são 8,1 vezes mais propensas a ter hipodontia e microdontia do que mulheres sem câncer de ovário. Lammi (2004) identificou uma mutação do gene *AXIN2* em famílias com oligodontia e câncer colorretal sugerindo que agenesia dentária pode ser um indicador de susceptibilidade para câncer colorretal. Porém publicações recentes não mostraram diferenças estatisticamente significativas entre casos e controles em relação à agenesia dentária e câncer colorretal (Lindor *et al.*, 2014), bem como uma ligação entre agenesia dentária e câncer de ovário (Bonds *et al.*, 2014).

Em revisão recente da literatura, Zhuan *et al.* (2015), correlacionam as alterações comuns de diferentes neoplasias e agenesia dentária, sugerindo que a hipodontia pode surgir como um potencial marcador de futuras neoplasias.

### 2.3 Câncer gástrico

O câncer é um conjunto de doenças caracterizado por crescimento desordenado das células, promovendo a invasão de tecidos e órgãos, podendo se metastatizar (espalhar) para outras áreas anatômicas do corpo e resultar em morte. A sua origem se dá por condições

multifatoriais, sendo que estes fatores podem agir juntos ou em sequência para promoção da carcinogênese (Sonvilla *et al.*, 2008).

Cerca de 95% dos cânceres de estômago são adenocarcinomas e se desenvolvem a partir de células da sua camada mucosa. Outros tipos de tumores gástricos são os linfomas, Gist (tumor do estroma gastro intestinal), carcinóides e outros tipos mais raros. O pico de incidência se dá em sua maioria em homens por volta dos 70 anos, cerca de 75% dos pacientes diagnosticados com câncer de estômago tem mais de 65 anos (INCA, 2016).

Vários fatores parecem estar envolvidos na etiopatogenia do câncer gástrico, como idade, etnia, gênero (sexo masculino), infecção por *Helicobacter pylori*, dieta que possuem grande quantidade de alimentos defumados, peixes e carnes salgadas e vegetais em conserva, fumo, estar com sobrepeso ou obeso, cirurgia gástrica anterior, história familiar de câncer gástrico, grupo sanguíneo A e síndrome de câncer hereditário. (Plummer *et al.*, 2007; Correa, 1992; Guilford *et al.*, 1998)

Apesar de o fator ambiental/comportamental ser considerado a principal causa para o seu desenvolvimento, alguns estudos apontam que os fatores genéticos poderiam influenciar no câncer gástrico. Um exemplo é a frequência de mutações em um gene *CDHI*, que codifica a proteína E-caderina em câncer gástrico familiar (Oliveira *et al.*, 2006; Frebourg *et al.*, 2006).

Sob o ponto de vista anatomopatológico, o câncer gástrico é bastante heterogêneo e, por esse motivo, Lauren classificou em dois tipos histológicos: intestinal e difuso. O tipo intestinal é mais comum na população em geral, mais propenso a ser esporádico e relacionado a fatores ambientais, como dieta, tabagismo e uso de álcool. Apresenta-se como componente glandular sólido, com arquitetura intestinal, bem como estruturas tubulares. O tipo difuso está relacionado à agregação familiar e a alterações genéticas. A histologia é caracterizada por aglomerados difusos de células, que se infiltram na parede gástrica levando a seu espessamento e rigidez, conhecida como linite plástica (Lauren, 1965). Aproximadamente dez por cento dos casos de câncer gástrico possuem agregação familiar com risco aumentado para o desenvolvimento do câncer em parentes de primeiro grau (Oliveira *et al.*, 2006).

De acordo com estimativas do projeto Globocan 2012, da Agência Internacional para Pesquisa de Câncer (IARC) houve 14,1 milhões de casos novos de câncer em todo o mundo

em 2012. O câncer gástrico é a quarta causa mais comum de câncer em homens e a quinta em mulheres, sendo a segunda causa de morte por câncer no mundo em ambos os sexos, com ocorrência de aproximadamente 1 milhão de casos novos no ano de 2012. Apesar da prevalência deste câncer ter diminuído em países do ocidente, o prognóstico ainda é desfavorável, com baixa sobrevida de cinco anos (Jacob *et al.*, 2009; Ferlay *et al.*, 2013).

### 2.1.13 Câncer gástrico no Brasil

No Brasil, a estimativa para o ano de 2015, apontou para a ocorrência de aproximadamente 12.870 casos novos de câncer de estômago em homens e 7.520 em mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 13,19 casos novos a cada 100 mil homens e 7,41 a cada 100 mil mulheres (figura 4).



Figura 4 – Distribuição proporcional dos dez tipos de cânceres mais incidentes estimados para 2016, exceto pele não melanoma (INCA, 2016).

Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer de estômago em homens é o segundo mais freqüente nas regiões Norte (11,62/100 mil) e Nordeste (10,67/100 mil). Nas regiões Sul (17,13/100 mil) e Centro-Oeste (11,50/10mil), é o quarto. Já na região Sudeste (13,79/100 mil), ocupa a quinta posição. Para as mulheres, é o quarto mais frequente na região Norte (5,82/100 mil). Nas regiões Sudeste (7,82/100 mil) e Nordeste (6,73/100 mil), ocupam a quinta posição. Nas regiões Sul (8,71/100 mil) e Centro-Oeste (6,35/100 mil), ocupa a sexta posição (Figuras 5 e 6) .

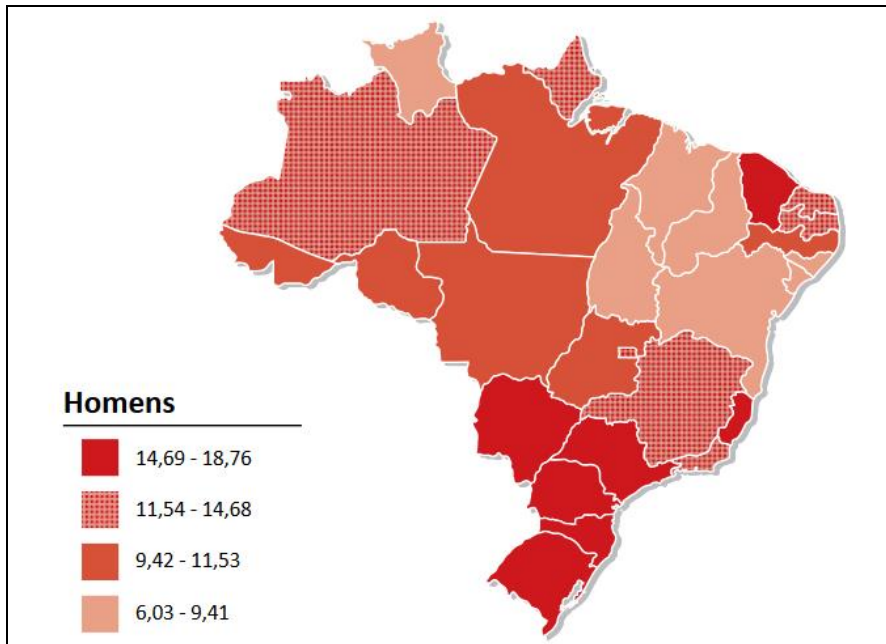


Figura 5 – Representação espacial das taxas brutas de incidência por 100 mil homens, estimadas para o ano de 2016, segundo Unidade da Federação (neoplasia maligna do estômago) (INCA, 2016).

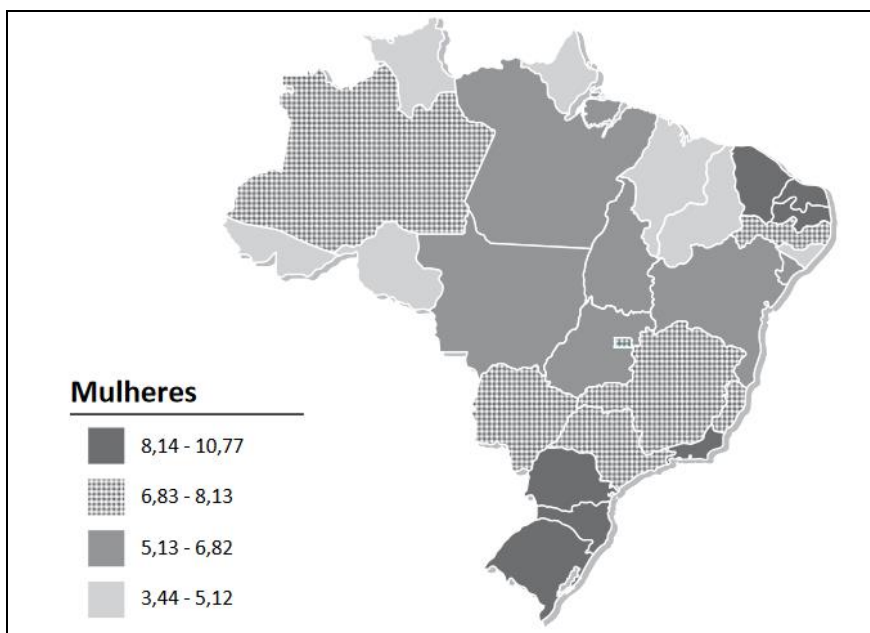


Figura 6 – Representação espacial das taxas brutas de incidência por 100 mil mulheres, estimadas para o ano de 2016, segundo Unidade da Federação (neoplasia maligna do estômago) (INCA, 2016).



### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 Objetivo geral

- Mensurar a ocorrência de fissuras labiais e/ou palatinas não-sindrômicas em familiares de pacientes com câncer gástrico e de agenesia dentária nos pacientes com câncer gástrico.

#### 3.2 Objetivos específicos

- Comparar a frequência de fissuras labiais e/ou palatinas não sindrômicas em familiares (primeiro grau: pai, mãe, irmãos e filhos), de pacientes com câncer gástrico e controles.
- Comparar a prevalência de agenesia dentária em indivíduos com câncer gástrico e controles.

## 4 METODOLOGIA

O estudo que será apresentado como produto deste trabalho decorreu da elaboração do projeto de pesquisa: Avaliação da relação entre fissura labiopalatina não sindrômica, câncer gástrico e agenesia dentária.

A seguir, serão descritas características metodológicas referentes a este projeto.

### 4.1 Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo tipo caso-controle.

### 4.2 População

Participaram deste estudo 798 indivíduos, de ambos os gêneros, sendo 113 do grupo caso (indivíduos com câncer gástrico) e 685 do grupo controle (indivíduos sem câncer). Este estudo foi conduzido em uma população de indivíduos assistidos no período de 2014 e 2015, em centros de referência em oncologia na cidade de Montes Claros- MG (Hospital da Santa Casa de Montes Claros /Irmandade Nossa Senhora das Mercês, Hospital Dílson de Quadros Godinho e Hospital Universitário Clemente de Faria da Universidade Estadual de Montes Claros) e na cidade de Belo Horizonte- MG (Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais/UFMG).

O grupo controle foi composto por indivíduos sem histórico pessoal e familiar de câncer gástrico, ou qualquer outra neoplasia maligna em parentes de primeiro grau.

Os critérios de inclusão dos participantes do grupo caso consistiram em: (1) ter sido ou ser acometido pelo câncer gástrico (com laudo histopatológico confirmando); (2) ser assistido terapeuticamente em alguns dos serviços supracitados e (3) não ter outra neoplasia maligna, além da neoplasia citada. Os critérios de não inclusão consistiram em: (1) pacientes sem diagnóstico microscópico de câncer gástrico; (2) pacientes com estado de saúde que não lhe permita responder ao questionário (comprometimento psicológico, mental ou neurológico –

com confirmação médica ou psicológica do próprio hospital) e (3) possuir diagnóstico histopatológico de outras variantes histológicas que não o adenocarcinoma gástrico.

Os indivíduos do grupo controle foram pareados por idade e gênero com os indivíduos do grupo caso e apresentaram características étnicas e socioculturais semelhantes.

#### 4.3 Coleta de dados

A coleta de dados envolveu a aplicação de questionário estruturado durante o período de 2014 a 2015, abordando aspectos relativos às informações sociodemográfica e história familiar de fissura labial e/ou palatina não-sindrômica em parentes em primeiro grau: pai, mãe, irmão e filho e da presença de agenesia dentária nos pacientes com câncer gástrico.

#### 4.4 Análise estatística

Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS®) versão 21.0 para Windows. As comparações entre os sobreviventes ao câncer gástrico, e os indivíduos do grupo controle foram realizadas por meio do teste de qui-quadrado e teste exato de Fischer e Odds Ratio (OR), com intervalo de confiança de 95%. Para todas as análises foi adotado um nível de significância de 5%.

#### 4.5 Aspectos Éticos

Todos os experimentos deste estudo foram realizados de acordo com as normas relativas à ética em pesquisa envolvendo seres humanos, deliberação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Montes Claros – Unimontes, conforme parecer nº 822.813 de 23/10/2014.

Todos os indivíduos participantes deste estudo foram devidamente informados a respeito do mesmo e consentiram sua participação através da sua assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, para participação em pesquisa. (Apêndice 1)

## 5 PRODUTOS

## 5.1 Artigo Científico

American Journal of Medical Genetics : Part A



American Journal of  
Medical Genetics  
Part A

**Nonsyndromic cleft lip and palate, gastric cancer and tooth  
agenesis**

Journal:	<i>American Journal of Medical Genetics: Part A</i>
Manuscript ID	Draft
Wiley - Manuscript type:	Rapid Communication
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Cardoso, Eudes; State University of Montes Claros- UNIMONTES, Gastroenterology, School of Medicine, State University of Montes Claros Martelli, Daniela; State University of Montes Claros, Stomatology Coletta, Ricardo; School of Dentistry, State University of Campinas, Oral Diagnosis Souza, Júlia ; Alfa Institute of Gastroenterology of the Federal University of the State of Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil Barbosa , Fernanda; Gastroenterology, School of Medicine, State University of Montes Claros, Montes Claros, Minas Gerais, Brazil Figueiredo, Maria Fernanda; 1Gastroenterology, School of Medicine, State University of Montes Claros, Montes Claros, Minas Gerais, Brazil Nascimento, Jairo; Dental School, State University of Montes Claros, Montes Claros, Minas Gerais, Brazil Coelho, Luiz ; 4Alfa Institute of Gastroenterology of the Federal University of the State of Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil Martelli-Junior, Hercilio; Dental School, State University of Montes Claros, Montes Claros, Minas Gerais, Brazil
Keywords:	gastric cancer, nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate;, tooth agenesis
Search Terms:	nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate

SCHOLARONE™  
Manuscripts

John Wiley & Sons, Inc.

**Nonsyndromic cleft lip and palate, gastric cancer and tooth agenesis**

Eudes Freire Cardoso<sup>1\*</sup>, Daniella Reis Barbosa Martelli<sup>2</sup>, Ricardo D. Coletta<sup>3</sup>, Júlia Duarte de Souza<sup>4</sup>, Fernanda Tófani Barbosa<sup>1</sup>, Maria Fernanda Leite de Figueiredo<sup>1</sup>, Jairo Evangelista Nascimento,<sup>2</sup> Luiz Gonzaga Vaz Coelho<sup>4</sup>, Hercílio Martelli Júnior<sup>2,5</sup>

<sup>1</sup>School of Medicine, State University of Montes Claros, Montes Claros, Minas Gerais, Brazil

<sup>2</sup>Dental School, State University of Montes Claros, Montes Claros, Minas Gerais, Brazil

<sup>3</sup>Department of Oral Diagnosis, School of Dentistry, State University of Campinas, Piracicaba, São Paulo, Brazil

<sup>4</sup>Alfa Institute of Gastroenterology of the Federal University of the State of Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

<sup>5</sup>Center for Rehabilitation of Craniofacial Anomalies, Dental School, University of José Rosário Vellano, Minas Gerais, Brazil

\*Correspondence to:

Eudes Freire Cardoso, Medicine School, CCBS, State University of Montes Claros, Unimontes, Montes Claros, Minas Gerais, Brazil, CEP 39400-000. E-mail: eudesfreirecardoso@yahoo.com.br

**Key words:** nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate; tooth agenesis, gastric cancer.

**Manuscript information:** 1619 words in the text, 43 references.

**To the Editor**

Nonsyndromic cleft lip and/or cleft palate (NSCL/P, OMIM #119530) is the most common orofacial birth defect, occurring in 1 in 500-2500 live births worldwide [Dixon et al., 2011]. In Brazil, the prevalence varies from 0.36 and 1.54 per 1000 live births [Martelli Júnior et al., 2007; Rodrigues et al., 2009]. NSCL/P are caused by a complex interplay between environmental exposures, genetic and epigenetic factors. Although in the past decade multiple genetic variants were associated with NSCL/P, providing valuable insights into its genetic etiology, the disease-susceptibility genes identified so far only account for a small percentage of cases [Vieira, 2008; Dixon et al., 2011]. Moreover, relatively few studies have investigated the association between genetic variants and environmental factors in NSCL/P [Machado et al., 2015].

It has been proposed that cancer and congenital malformations such as NSCL/P may occasionally have a common etiology. The underlying concept is that genes can acting in normal development may also have an important role in malignancies [Windham et al., 1985; Narod et al., 1997; Nishi et al., 2000; Bille et al., 2005; Vieira et al., 2012]. In the last years, epidemiological studies have assessed the relationship between cancer and NSCL/P in different populations [*Texas, USA*, Steinwachs et al., 2000; *Denmark*, Zhu et al., 2002; Bille et al., 2005; *France*, Frebourg et al., 2006; *Pittsburgh, USA*, Menezes et al., 2009; Taioli et al., 2010; *India*, Jindal and Vieira, 2012; *Latvia*, Vieira et al., 2012; and *Turkey*, Yildirim et al., 2012; *Netherlands*, Kluijft et al., 2012; *Danish*, Dietz et al., 2012; *Brazil*, Lima et al., 2013; *Southeast Asian*, Benusiglio et al., 2013; *Brazil*, Martelli et al., 2014; *Poland*, Hozyasz et al., 2014; *Brazil*, Gonçalves et al., 2014; *Brazil*, Sabóia et al., 2015; *Brazil*, Brito et al., 2015]. Gastric cancer is the fourth most common malignancy and the second leading

cause of death due to cancer worldwide [Gonzales et al., 2013]. Less than a century ago,

Page 3 of 13

American Journal of Medical Genetics: Part A

gastric cancer was the most common cancer in the United States [Karimi et al., 2014]. The large majority (approximately 90%) of gastric cancers are adenocarcinomas, which arise from the glands of the most superficial layer, or the mucosa, of the stomach.

Gastric cancer incidence rates vary wildly between men and women and across different countries. Rates are 2- to 3-folds higher in men than women [Karimi et al., 2014]. In Brazil, the estimate for 2015, points to the occurrence of approximately 12,870 new cases of gastric cancer in men and 7,520 in women. These values correspond to an estimated risk of 13.19 new cases per 100,000 men and 7.41 per 100,000 women [INCA, 2015].

Several studies have shown the relationship between cancer and dental anomalies [Lammi et al., 2004; Chalothorn et al., 2008; Bonds et al., 2014; Lindor et al., 2014], and other studies have shown the relationship between NSCL/P and dental anomalies [Letra et al., 2009; Paranaíba et al., 2013; Melo-Filho et al., 2015]. Hence, the aim of the current study is to determine the frequency of NSCL/P in first-degree relatives of patients with gastric cancer and analyze the prevalence of tooth agenesis in patients with gastric cancer.

After proper approval of the State University of Montes Claros, Brazil, Institutional Review Board, 798 individuals (113 with gastric cancer were identified from the Oncology Clinic of Santa Casa of Montes Claros, Minas Gerais, and the Alfa Institute of Gastroenterology of the Federal University of the State of Minas Gerais, and 685 without gastric cancer or any syndrome were identified randomly from the General Clinics of Santa Casa of Montes Claros) were evaluated. All subjects from both groups (case and control) answered a questionnaire with questions about basic demographic information and their family history of NSCL/P in first-degree relatives (mother, father,

son, daughter, siblings) and the evaluation of tooth agenesis was performed based on

Page 4 of 13

American Journal of Medical Genetics : Part A

dental status and history. All permanent teeth were investigated, excluding third molars. The analyses focused on the type and number of missing teeth, and the average number of missing teeth per patient. No person had any associated syndrome. The term hypodontia was used to describe less than 6 only a few missing teeth, while oligodontia referred to 6 or more missing teeth [Lindor et al., 2014].

Statistical analyses were carried out using chi-square test and Fisher's exact test (when the frequency values fell below 5) and the odds ratio (OR) with its 95% confidence interval (95% CI) to estimate the magnitude of the risk. Values with  $p < 0.05$  were considered statistically significant.

In relation to ethnicity, in both groups there was a prevalence of non-Caucasians (case group: 61.94% *versus* 38.05% and control group: 66.13% *versus* 33.86%). The ancestry of individuals studied previously in the same place (Minas Gerais state, Brazil) was held [Aquino et al., 2013]. The average ancestry contributions to patients with NSCL/P were estimated as 87.5% European, 10.7% African, and 1.8% Amerindian. These results were similar to those of the control subjects (90% European, 7.5% African, and 2.5% Amerindian) [Aquino et al., 2013].

Out of 798 individuals included in this study, 467 (41.47%) were female and 331 (58.52%) were male. In the case group ( $n=113$ ), 67 (59.25%) were male and 46 (40.70%) female. The average age of the cases diagnosed with gastric cancer was 62.41 years (standard deviation  $\pm$  14.68 years). The average age of the unaffected individuals was 57.14 years (standard deviation  $\pm$  14.34 years). The age distribution was not different between affected and unaffected individuals ( $p=0.51$ ). From 113 patients with gastric cancer, five (4.4%) had a positive history of NSCL/P, and in the control group, 27



individuals (3.9%) had a family history of NSCL/P (Chi-square with 1 degree

of freedom,  $p=0.796$ ; Fisher's exact test,  $p=0.795$ ; OR=1.14; CI=0.43–3.02).

Page 5 of 13

American Journal of Medical Genetics: Part A

Regarding the presence of tooth agenesis between individuals of case and control group, it was found that 12 patients with gastric cancer (10.61%) presented agenesis, while in the control group, 77 individuals (11.24%) presented the dental anomaly (chi-square with 1 degree of freedom,  $p=0.85$ ; OR=0.94; CI= 0.49–1.79). All missing teeth represented cases of hypodontia. In patients with gastric cancer and in the control group there was a predominance of agenesis of maxillary lateral incisors. No general difference in the frequency of agenesis between the left and right sides was found.

Previous studies have shown that a high risk of oral clefts may exist in families where a cancer case has been identified [Taioli et al., 2010, Jindal and Vieira, 2012; Sabóia et al., 2015]. The increased occurrence of NSCL/P in hereditary diffuse gastric cancer (HDGC) patients with a *CDH1* mutation was suggested by Frebourg et al. [2006] and supported by Kluijtit et al. [2012]. Recently, the incorporation of a family history of orofacial cleft was suggested into the new HDGC-defining criteria [Benusiglio et al., 2013]. Study on a population of Poland showed a strong association between the cancer predisposing gene *CDH1* and risk of NSCL/P [Hozyasz et al., 2014].

However, in the present study, the frequency of NSCL/P was not significantly increased in the first-degree relatives of patients with gastric cancer. These results agree with a recent study in which we described that the frequency of NSCL/P was not significantly increased in the first-degree relatives of women with breast cancer [Martelli et al., 2014]. In a systematic review of the literature, an increased risk of cancer among relatives of individuals with NSCL/P could not be entirely confirmed [Popoff et al., 2013].

Teeth are formed from neural crest-derived mesenchyme and epithelium of the first branchial arch and part of the frontonasal process [Mitsladis and Luder, 2011].

Page 6 of 13

American Journal of Medical Genetics: Part A

More than 300 genes are involved in odontogenesis, and mutations in several of these genes have been linked with hypodontia [Thesleff, 2006; Chalothorn et al., 2008]. The genes that control the development of teeth also have important functions in other organs and body systems [Chalothorn et al., 2008]. A Finnish family carrying a nonsense mutation in axis inhibition protein 2 (*AXIN2*) was found to co-segregate oligodontia [Lammi et al., 2004]. A second family, also in Finland, with the same *AXIN2* mutation was reported by Renkonen et al. [2005] as part of their study of 29 polyposis families in which no adenomatous polyposis coli mutation was found.

The present study, involving patients with gastric cancer showed no increase in the frequency of dental agenesis, compared to patients without cancer. Our results are consistent with a study involving colorectal cancer and tooth agenesis [Lindor et al., 2014]. Bonds et al. [2014] evaluated the relationship between ovarian cancer and tooth agenesis. Although the results did not show a direct relationship between the two conditions, the authors proposed studies with broader populations. However, Kucher et al. [2013] observed an increased frequency of familial history of breast and prostate cancer in individuals with at least one missing premolar as well as an increased frequency of all cancers in the group with at least one missing upper lateral incisor. Chalothorn et al. [2008] described an increased prevalence of hypodontia in women with epithelial ovarian cancer: 20% the women reported one or two missing teeth, versus 3% in a cancer-free control sample. These results were confirmed recently, showing a prevalence of hypodontia in 19.2% of women with epithelial ovarian cancer and in 6.7% of women in the control group [Fekonja et al., 2014].

The hypothesized association between cancer and NSCL/P could be attributed to factors

that have been suspected to be at the basis of these associations which are

polymorphic variants in genes involved in cell-to-cell adhesion and cell motility [Taioli  
Page 7 of 13 American Journal of Medical Genetics : Part A

et al., 2010; Vieira et al., 2012; Popoff et al., 2013]. Limitations of our study were the relatively small number of patients with gastric cancer. Studies with larger samples and molecular analyses are needed to better understand the possible relationships in the etiology of cancer and NSCL/P.

### **Acknowledgments**

This work was supported by grants from The State of Minas Gerais Research Foundation-FAPEMIG, Minas Gerais, Brazil and the National Council for Scientific and Technological Development-CNPq, Procad/Casadinho-CNPq/CAPES, Brasília, Brazil.

**References**

- Aquino SN, Messetti AC, Bagordakis E, Martelli-Júnior H, Swerts MSO, Graner E, Coletta RD. 2013. Polymorphisms in FGF12, VCL, CX43 and VAX1 in Brazilian patients with nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate. *BMC Med Genet* 16:50-53.
- Bille C, Winther JF, Bautz A, Murray JC. 2005. Cancer risk in persons with oral cleft – a population-based study of 8,093 cases. *Am J Epidemiol* 161:1047-1052.
- Benusiglio PR, Caron O, Consolino E, Duvillard P, Coulet F, Blayau M, Malka D. 2013. Cleft lip, cleft palate, hereditary diffuse cancer and germline mutations in CDH1. *Int J Cancer* 132:2470.
- Bonds J, Pollan-White S, Xiang L, Mues G, D'Souza R. 2014. Is there a link between ovarian cancer and tooth agenesis? *Eur J Med Genet* 57:235-239.
- Brito LA, Yamamoto GL, Melo S, Malcher C, Ferreira SG, Figueiredo J, Alvizi L, Kobayashi MS, Naslavsky MS, Alonso N, Felix TM, Zats M, Seruca R, Passos-Bueno MR. 2015. Rare variants in the epithelial cadherin gene underlying the genetic etiology of nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate. *Human Mutation* 36:1029-1033.
- Chalothorn LA, Beeman CS, Ebersole JL, Kluemper GT, Hicks EP, Kryscio RJ, DeSimone C, Modesitt SC. 2008. Hypodontia as a risk marker for epithelial ovarian cancer. *JADA* 139:163-169.
- Dietz A, Pedersen DA, Jacobsen R, Wehby GL, Murray JC, Christensen K. 2012. Risk of breast cancer in families with cleft lip and palate. *Ann Epidemiol* 22:37-42.
- Dixon MJ, Marazita ML, Beaty TH, Murray JC. 2011. Cleft lip and palate:

understanding genetic and environmental influences. *Nat Rev Genet* 12:167-178.

Page 9 of 13

American Journal of Medical Genetics: Part A

Fekonja A, Cretnik A, Takac I. 2014. Hypodontia prevalence and pattern in women with epithelial ovarian cancer. *Angle Orthod* 84:810-814.

Frebourg T, Oliveira C, Hochain P, Karam P, Manouvrier S, Graziadio C, Vekemans M, Hartmann A, Baert-Desurmont S, Alexandre C, Lejeune Dumoulin S, Marroni C. 2006. Cleft lip/palate and CDH1/E-cadherin mutations in families with hereditary diffuse gastric cancer. *J Med Genet* 43:138-142.

Gonçalves E, Martelli DRB, Coletta RD, Vieira AR, Caldeira AP, Martelli Júnior H. 2014. Risk of leukemia in first degree relatives of patients with nonsyndromic cleft lip and palate. *Braz Oral Res* 28:1-3.

Gonzales CA, Sala N, Rokkas T. 2013. Gastric cancer: epidemiologic aspects. *Helicobacter* 18 (Suppl 1):34-38.

Hozyasz KK, Mostowska A, Wójcicki P, Lasota A, Offert B, Balcerek A, Wilcznska ID, Jagodzinski PP. 2014. Nucleotide variants of the cancer predisposing gene *CDH1* and the risk of non-syndromic cleft lip with or without cleft palate. *Familial Cancer* 13:415-421.

INCA - The National Cancer Institute. Cancer statistics. <http://www1.inca.gov.br/vigilancia/>. Brazil, 2015.

Jindal A, Vieira AR. 2012. Family history of cleft lip and palate in subjects diagnosed with leukemia. *Am J Med Genet* 58:678-679.

Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, Freedman ND, Kamangar. 2014. Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 23:700-713.

Kluijtit I, Siemerink EJ, Ausems MG, Van Os TA, de Jong D, Simões Correa J, van Krieken JH, Ligtenberg MJ, Figueiredo J, van Riel E, Sijmons RH, Plukker JT, van

Hillegersberg R, Dekker E, Oliveira C, Cats A, Hoogerbrugge N. 2012. CDH1- related

Page 10 of 13

American Journal of Medical Genetics: Part A

hereditary diffuse gastric cancer syndrome: clinical variations and implications for counseling. *Int J Cancer* 131:367-376.

Kuchler EC, Lips A, Tannure PN, Ho B, Costa MC, Granjeiro JM, Vieira AR. 2013.

Tooth agenesis association with self-reported family history of cancer. *J Dent Res* 92:149-155.

Lammi L, Arte S, Somer M, Jarvinen H, Lahermo P, Thesleff I, Pirinen S, Nieminen P.

2004. Mutations in AXIN2 cause familial tooth agenesis and predispose to colorectal cancer. *Am J Human Genet* 74:1043-1050.

Letra A, Menezes R, Granjeiro JM, Vieira AR. 2009. AXIN2 and CDH1

polymorphisms, tooth agenesis and oral clefts. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 85:169-173.

Lima LS, Silvério MO, Swerts MSO, Aquino SN, Martelli DR, Martelli Júnior H. 2013.

Frequency of cancer in first-degree relatives of patients with cleft lip and/or palate in the Brazilian population. *Braz Dent J* 24:200 -203.

Lindor NM, Win AK, Gallinger S, Daftary D, Thibodeau SN, Silva R, Letra A. 2014.

Colorectal cancer and self-reported tooth agenesis. *Hered Cancer Clin Pract* 12:1-5.

Machado RA, Moreira HS, de Aquino SN, Martelli Júnior H, de Almeida Reis SR,

Persuhn DC, Wu T, Yuan Y, Coletta RD. 2015. Interactions between RAD51 rs1801321 and maternal cigarette smoking as risk factor for nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate. *Am J Med Genet A* *in press*.

Martelli DR, Vieira AR, Fonseca AT, Coletta RD, Soares PB, Martelli

Júnior H. 2014. Risk of nonsyndromic cleft lip and palate in relatives of women with breast cancer.

*Am J Med Genet A* 164:270-271.

- Martelli-Júnior H, Porto LV, Martelli DR, Bonan PRF, Freitas AB, Coletta RD. 2007. Prevalence of nonsyndromic oral clefts in a reference hospital in the state of Minas Gerais, Brazil, between 2000-2005. *Braz Oral Res* 21:314-317.
- Melo Filho MR, Nogueira dos Santos LA, Martelli DRB, Silveira MF, Silva EM, de Barros LM, Coletta RD, Martelli-Júnior H. 2015. Taurodontism in patients with nonsyndromic cleft lip and palate in a Brazilian population: a case control evaluation with panoramic radiographs. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 120:744-750.
- Menezes R, Marazita ML, McHenry TG, Vieira AR. 2009. AXIS inhibition protein 2, orofacial clefts and a family history of cancer. *J Am Dent Assoc* 140:80-84.
- Mitsladis T, Luder H. 2011. Genetic basis for tooth malformations: from mice to men and back again. *Clin Genet* 80:319-329.
- Narod SA, Hawkins MM, Robertson CM, Stiller CA. 1997. Congenital anomalies and childhood cancer in Great Britain. *Am J Hum Genet* 60:474-485.
- Nishi M, Miyake H, Takeda T, Hatae Y. 2000. Congenital malformations and childhood cancer. *Med Pediatr Oncol* 34:250-254.
- Paranaíba LM, Coletta RD, Swerts MSO, Quintino RP, de Barros LM, Martelli-Júnior H. 2013. Prevalence of dental anomalies in patients with nonsyndromic cleft lip and/or palate in a Brazilian population. *Cleft Palate Craniofac J* 50:400-405.
- Popoff DAV, Coelho MP, Martelli DRB, Saini R, Coletta RD, Martelli-Júnior H. 2013. Nonsyndromic oral clefts and risk of cancer: a systematic review. *Dentistry* 3000 1:1-7.
- Renkonen ET, Nieminen P, Abdel-Rahman WM, Moisio AL, Jarvela I, Arte S, Jarvinen HJ, Peltomaki P. 2005. Adenomatous polyposis families that screen APC mutation-

negative by conventional methods are genetically heterogeneous. *J Clin Oncol* 23:5651-5659.

Rodrigues K, Sena MF, Roncalli AG, Ferreira MA. 2009. Prevalence of oral clefts and social factors in Brazil. *Braz Oral Res* 23:38-42.

Sabóia TM, Reis MF, Martins AMC, Romanos HF, Tanneure PN, Granjeiro JM, Vieira AR, Antunes LS, Kuchler EC, Costa MC. 2015. DLX1 and MMP3 contribute to oral clefts with and without positive family history of cancer. *Arch Oral Biol* 60:223-228.

Steinwachs E, Amos C, Johnston D, Mulliken J, Hecht J. 2000. Nonsyndromic cleft lip and palate is not associated with cancer or other birth defects. *Am J Hum Genet* 90:17-24.

Taioli E, Ragin C, Robertson L, Linkov F, Thurman NE, Vieira AR. 2010. Cleft lip and palate in family members of cancer survivors. *Cancer Invest* 28:958-962.

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

Vieira AR. 2008. Unraveling human cleft lip and palate research. *J Dent Res* 87:119-125.

Vieira AR, Khaliq S, Lacey B. 2012. Risk of cancer in relatives of children born with isolated cleft lip and palate. *Am J Med Genet* 158:1003-1004.

Windham GC, Bjerkedal T, Langmark F. 1985. A population-based study of cancer incidence in twins and in children with congenital malformations or low birth weight, Norway, 1967-1980. *Am J Epidemiol* 121:49-56.

Yildirim M, Seymen F, Deeley K, Cooper ME, Vieira AR. 2012. Defining predictors of



cleft lip and palate risk. J Dent Res 91:556-561.

Page 13 of 13

American Journal of Medical Genetics: Part A

Zhu JL, Basso O, Hasle H, Winther JF, Olsen JH, Olsen J. 2002. Do parents of children with congenital malformations have a higher cancer risk? A nationwide study in Denmark. Br J Cancer 87:524-528.

For Peer Review

## 6 CONCLUSÕES

Após a realização do estudo e conforme os objetivos propostos e os resultados apresentados, concluiu-se que:

1. A frequência de fissuras labiais e/ou palatinas não sindrômicas não foi significativamente maior nos parentes de primeiro grau de pacientes com câncer gástrico.
2. A prevalência de agenesia dentária não mostrou diferença estatisticamente significativa entre os indivíduos com câncer gástrico e o grupo controle.

## 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As limitações do presente estudo foram o número relativamente limitado de pacientes com câncer gástrico. Estudos com amostras maiores e análises moleculares, são necessários para entender melhor as possíveis correlações entre as fissuras labiais e/ou palatinas não sindrômicas, agenesia dentária e câncer gástrico.

## REFERÊNCIAS

- Akcam MO, Evirgem S, Uslu O, Memikoglu UT. Dental anomalies in individuals with cleft lip and/or palate. *Eur. J of Orthod.* 2010;32:207-13.
- Altman EBC, Vaz ACN, Paula MBSF, Khoury RBF. Tratamento precoce. In: Altmann EBC. *Fissuras labiopalatinas.* 4ª Ed, Carapicuíba: Pró-fono;1997.
- Andrade Filho AP, Letra A, Cramer A, Prasad JL, Garlet GP, Vieira AR, *et al.* Insights From Studies With Oral Cleft Genes Suggest Associations between WNT-pathway Genes and Risk of Oral Cancer. *J Dent Res.* 2011; 90:740-6.
- Benusiglio PR, Caron O, Consolino E, Duvillard P, Coulet F, Blayau M, Malka D. Cleft lip , cleft palate, hereditary diffuse gastric câncer and germline mutations in CDHI, *Int J Cancer.* 2013;132:2470.
- Bille C, Winther JF, Bautz A, Murray JC, Olsen J, Christensen K. Cancer risk in persons with oral cleft-a population-based study of 8.093 cases. *Am J Epidemiol.* 2005; 161: 1047-55.
- Birnbaum S, Reutter H, Mende M, de Assis NA, Diaz-Lacava A, Herms S, *et al.* Further evidence for the involvement of MYH9 in the etiology of non-syndromic cleft lip with or without cleft palate. *Eur J Oral Sci.* 2009;117:200-3.
- Bonds, J., Pollan-White, S., Xiang, L., Mues, G., D'Souza, R.(2014). Is there a link between ovarian câncer and tooth and tooth agenesis? *Eur J Med Gen.* 2014; 57: 235-39.
- Brito LA, Yamamoto GL, Melo S, Malcher C, Ferreira SG, Figueiredo J, Alvizi L, Kobayashi GS, Naslavsky MS, Alonso N, Felix TM, Zatz M, Seruca R, Passos-Bueno MR. Rare Variants in the Epithelial Cadherin Gene Underlying the Genetic Etiology of Nonsyndromic Cleft Lip with or without Cleft Palate. *Hum Mutation.* 2015; 36:1029-33.
- Callahan N, Modesto A, Meira R, Seymen F, Partir A, Vieira A, Axis Inhibition Protein2 (AXIN2) Polymorphisms and Tooth Agenesis. *Arch of oral Biol.* 2009;54:45-49.
- Cardoso MSO, Caldas –Júnior AF, Jovino-Silveira RC. Saúde bucal e qualidade de vida em pacientes fissurados. *J Bras Odonto-Psicol Odontol Pac Espec.* 2005;1:92-8.
- Carinci F, Scapoli L, Palmieri A, Zollino I, Pezzetti F. Humano genetic factors in nonsyndromic cleft lip and palate: an update. *Int J Pediatr Otorhinolar.* 2007;71:1509-19.
- Cerqueira MN, Teixeira CT, Naressi JAS, Mossey PA. Oral clefts and vitamin supplementation. *Cleft Palate Craniofac J.* 2001;38:76-83.
- Charlothom LA, Geeman CS, Ebersole JL, *et al.* Hypodontia as a risk maker for epithelial ovarian câncer. *J Am Dent Assoc.* 2008;139:163-169.

Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and a multifactorial process First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiol Prevention. *Cancer Res* 1992;52:6735-40.

Davis JS, Ritchie HF. Classification of congenital clefts of the lip and palate. *Dent Cosmos*. 1923;65:661.

De Coster PJ, Marks LA, Martens LC, Huysseune A. Dental agenesis: genetic and clinical perspectives. *J Oral Pathol Meed* 2009 Jan;38:1-17.

Dixon MJ, Marazita ML, Beaty TH, Murray JC. Cleft lip and palate: understanding genetic and environmental influences. *Nat Rev Genet*. 2011;12:167-78.

Duarte R, Leal MJ. Leque das malformações congênitas associadas às fissura lábio alvéolo palatinas. *Acta Med Portuguesa*. 1999;12:147-54.

Dudas M, Li Wy, Kim J, Yan A, Kaatinen V. Palatal fusion – Where do the midline cells go? A review on cleft palate, a major human birth defect. *Acta histo*. 2007;109:1-14.

Ferlay, J. *et al*. Globocan 2012 v1.0, cancer incidence and mortality worldwide Lyon. France: IARC, 2013. (IARC CancerBase, 11). Disponível em <<http://globocan.iarc.fr>>. Acesso em 23.09.2015.

Fogh-Andersen P. Inheritance of harelip and cleft palate. Copenhagen: Munksgaard; 1942.

Fraser FC. Etiology of cleft lip and palate. In: Grabb WC at al., Ed. General aspects of cleft lip and palate. Boston: Little, Brown and Company;1971.

Frebourg T, Oliveira C, Hochain P, Karam R, Manouvrier S, Graziadio C, *et al*. Cleft lip/palate and CDH1/E-cadherin mutations in families with hereditary diffuse gastric cancer. *J Med Genet*. 2006; 43: 138-42.

Freitas JA. Uma parceria que deu certo. Relatório de Atividades Técnicas Científicas e Financeiras. Hospital de Pesquisa e Reabilitação Lábio-Palatais. Universidade de São Paulo. Bauru; 1998.

Gorlin R, Cohen M, Hennekam R. Syndromes of the head and neck. 4. ed. New York: Oxford University Press: 2001.

Grosen D, Bille C, Pedersen JK, Skytthe A, Murry, JC, Chirstensen K Recurrence risk for offspring of twindiscordant for oral cleft: a population based cohort study of the Danish 1936.2004 cleft twin cohort. *Am J Med Genet A*. 2010;152:2468-74.

Guilford, P. *et al.* E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer. *Nature*. 1998; v. 392, 402-405.

Horovitz. Dafne Dain Gandelman, Juan Clinton Llerena Jr, and Ruben Araújo de Mattos. “Atenção aos defeitos congênitos no Brasil, panorama atual Birth defects and health strategies in Brazil: Ana overview.” *Cad. Saúde pública*. 2005;21:1055-1064.

Hozyasz KK, Mostowska A, Wojcicki P, Lazota A, Offert B, Balcerek A, Dunin – Wilszyska I. *Eur J Oral Sci*. 2012;121:1-8.

Huang JJ, Hou JW, Tan YC, Chen KT, Lo LJ, Chen YR. Van der Woude Syndrome: Clinical Presentation in 64 Patients. *Cleft Palate Craniofac J*. 2007; 44:649-52.

Instituto Nacional do Câncer (Brasil). <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/> Acessado em dia 20 de março de 2016.

Jacob CE, Bresciani C, Gama-Rodrigues JJ, Yagi OK, Mucerino D, Zilberstein B, Cecconello I. Behavior of gastric cancer in Brazilian population. *ABCD arq. bras. cir. dig*. 2009;22:29-32.

Jang JH, Shin Klf, Park JG. Mutations in fibroblast growth factor receptor 2 and fibroblast growth factor receptor 3 genes associated with human gastric and colorectal cancers. *Cancer Res*. 2001;61:3541-3.

Jia ZL, Li Y, Li L, Wu J, Zhu LY, Yang C *et al.* Association among IRF6 polymorphism, environmental factors, and nonsyndromic orofacial clefts in western china. *DNA Cell Biol*. 2009; 28: 249-57.

Johnson CY, Little J. Folate intake, markers of folate status and oral clefts: is the evidence converging? *Int J Epidemiol*. 2008; 37:1041-58.

Kanaan ZM, Mahfouz R, Ta OMIM H. The prevalence of consanguineous marriages in an underserved area in Lebanon and its association with congenital anomalies. *Genet Test*. 2008; 12: 367-72.

Kernahan DA. Classification of cleft lip and palate. In: Kernahan DA; Rosenstein SW; Dado DV. *Cleft lip and palate: a system of management*. Baltimore: Williams & Wilkins;1990.

Kluijt I, Siemerink EJ, Ausems MG, van Os TA, de Jong D, Simoes-Correia J, van Krieken JH, Ligtenberg MJ, Figueiredo J, van Riel E, Sijmons RH, Plukker JT, van Hillegersberg R, Dekker E, Oliveira C, Cats A, Hoogerbrugge N. CDH1-related hereditary diffuse gastric cancer syndrome: clinical variations and implications for counseling. *Int J Cancer*. 2012;131:367–76.

Kot M, Kruk-Jeromini J. Analysis of family incidence of cleft lip and/or palate. *Med Sci Monit.* 2007;13:231-4.

Kriens O. Documentation of Cleft lip, alveolus, and palate. In: Bardach J; Morris HL. *Multidisciplinary management of cleft lip and palate.* Philadelphia: W; B; Saunders;1990.

Kucher EC, Lips A, Tannuer PN, Ho B, Costa MC, Granjeiro JM, Vieira AR. Tooth agenesis association with self-reported family history of câncer. *J Dent Res.* 2013;92:149-55.

Kuchler EC, Da Motta LG, Vieira AR, Granjeiro JM. Side of dental anomalies and taurodontism as potential clinical markers for cleft subphenotypes. *The Cleft palatecraniof journal.* 2011;48:103-8.

Lammi L, Arte S, Somer M, Jarvinen H, Lahermo P, Thesleff I, *et al.* Mutations in AXIN2 cause familial tooth agenesis and predispose to colorectal cancer. *Am J Hum Genet.* 2004; 74: 1043-50.

Langman J. *Abrégé d'Embriologie Medicale.* Masson, Montreal;1982.

Lauren P. The two histological main type of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal type carcinoma: an attempt at a histoclinical classification. *Acta Path. et Microbiol. Scand.* 1965; 64:31-49.

Leite IC, Koifman S. Oral clefts, consanguinity, parental tobacco and alcohol use: a case-control study in Rio de Janeiro, Brazil. *Braz Oral Res.* 2009; 23: 31-7.

Letra A, Menezes R, Granjeiro JM, Vieira AR. Defining subphenotypes for oral clefts based on dental development. *J Dent Res.* 2007; 86:986-91.

Lidral AC, Moreno LM. Progress towards discerning the genetics of cleft lip. *Curr Opin Pediatr.* 2005; 17:731-739.

Lindor, N. M., Win, A. K., Gallinger, S., Daftary, D., Thibodeau, S. N., , S. N., Silva, Rl, Letra, A. (2014). Colorectal câncer and self-reported tooth agenesis. *Herediray Cancer In Clinical Practice*, 12, 7.

Loffredo L, Freitas J, Grigolli A. Prevalência de fissuras orais de 1975 a 1994. *Rev. Saúde Pública.* 2001; 35: 571-5.

Marazita ML, Neiswanger K. Association studies. In: Wyszynski DFE, Ed. *Cleft lip and palate: from origin to treatment.* Oxford University Press: New York, NY. 2002;240-54.

Martelli DRB, Cruz KW, Barros LM, Siveira MF, Swerts MSO, Martelli-Júnior H. Maternal and paternal age, birth order and interpregnancy interval evaluation for cleft lip palate. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2010;76:107-12.

Martelli DRB, Vieira AR, Fonseca AT, Coletta RD, Soares PBM, Martelli-Júnior H. Risk of nonsyndromic cleft lip and palate in relatives of women with breast cancer. *Am. J. Med. Genet A*, 2014;164A:270-1.

Martelli-Júnior H, Orsi Júnior J, Chaves MR, Barros LM, Bonan PRF, Freitas JA. Estudo epidemiológico das fissuras labiais e palatais em Alfenas - Minas Gerais - de 1986 a 1998. *RPG.* 2006; 13: 31-35.

Martelli-Júnior H, Porto LCVP, Barbosa DR, Bonan PRF, Freitas AB, Coletta RD. Prevalence of nonsyndromic oral clefts in a reference hospital in Minas Gerais State, Between 2000-2005. *Braz Oral Res.* 2007;21:314-7

Matalova E, Flesischmannova J, Sharpe PT, Tucker AS. Tooth agenesis: from molecular genetics to molecular dentistry. *J. Dent Res.* 2008;87:617-23.

Matern O, Sauleau E, Tschill P, Perrin-Schmitt F, Grollemund B. Left sided predominance of hypodontia irrespective of cleft sidedness in a French population. *Cleft Palate Craniofac J.* 2011;11-025.

Materna-Kirylyuk A, Wisniewska K, Badura-Stronka M, Mejnartowicz J, Wieckowska B, Balcar-Boron A, *et al.* Parental age as a risk factor for isolated congenital malformations in a Polish population. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2009; 23: 29-40.

Melnick M, Bixler D, Fogh-Andersen P, Conneally PM. Cleft lip+-cleft palate: na overview of the literature and na analysis of Danish cases Born between 1941 and

Menezes R, Marazita ML, Cooper ME, Bardi K, Letra A, Martin RA, Vieira AR. AXIS inhibition protein 2, orofacial clefts and a family history of cancer. *J D Ament Assoc.* 2009;140: 790-810.

Mili F, Lynch CF, Khoury MJ, Flanders WD, Edmonds LD. Risk of childhood cancer for infants with birth defects. II. A record linkage study, Iowa, 1993-1989. *J Am Epidemiol.* 1993; 137: 639-44.

Ministério da Saúde. Informações de Saúde. Estatísticas Vitais. 1994-2013. Disponível em: uRL: <http://www.datasus.gov.br>. (29/09/2015)

Montandon EM, Duarte RC, Furtado PGC. Prevalência de doenças bucais em crianças portadores de fissuras labiopalatinas. *J Bras Odontopediatr Odontol.* 2001;4:68-73.



Mossey PA, Little J, Munger RG, Dixon MJ, Shaw WC. Cleft lip and palate. *Lancet*. 2009;374:1773-85.

Murray JC, Schutte BC. Cleft palate: players, pathways, and pursuits. *J Clin Invest*. 2004; 113:1676-78

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

Murthy J, Bhaskar LVKS. Current concepts in genetics of nonsyndromic clefts. *Indian J Plast Surg*. 2009; 42: 68-81.

Narod SA, Hawkins MM, Robertson CM, Stiller CA. Congenital anomalies and childhood cancer in B. Great Britain. *Am J Hum Genet*. 1997;60: 474-85.

Natsume N, Kawai T, Ogi N, Yoshida W. Maternal risk factors in cleft lip and palate: case control study. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2000;38:23-5.

Neville BW, Danm DD, Allen CM, Bouquot JE. *Patologia Oral e Maxilofacil*. 3ª Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan;2009.

Nishi M, Miyake H, Takeda T, Hatae Y. Congenital malformations and childhood cancer. *Med Pediatr Oncol*. 2000; 34: 250-54.

Oliveira C, Seruca R, Carneiro F. Genetics, pathology and clinic of familial gastric cancer. *Int. Y. Surg. Path*. 2006; 14:21-33.

OPCS Congenital malformation statistics. Notifications 1992 London: HMSO; 1995.

Paranaíba LM, Miranda RT, Martelli DR, Bonan PR, Almeida H, Orsi Júnior JM, Martelli Júnior H. Cleft lip and palate: series of unusual clinical cases. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2010;76:649-53.

Paranaíba LMR, Almeida H, Barros LM, Martelli DRB, Orsi-Júnior JD, Martelli Júnior H. Current surgical techniques for cleft lip-palate in Minas Gerais, Brazil. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2009;75:839-43.

Paranaíba LMR, Bufalino A, Martelli-Júnior H, de Barros LM, Graner E, Coletta RD. Lack of association between polymorphisms (rs2235371 and rs642961) and nonsyndromic cleft lip and/or palate in a Brazilian population. *Oral Dis*. 2010;16:193-7.

Plummer. M. *et al*. Chemoprevention of precancerous gastric lesions with antioxidant vitamin supplementation: a randomized Trial in a high-risk population. *J Nat Cancer Inst*, 2007;99:137-46.

Popoff DAV, Coelho MP, Martelli DRB, Saini R, Coletta RD, and Martelli-Junior H. Nonsyndromic oral clefts and risk of cancer: a systematic review. *Dent* 3000. 2013; 1:1-7.

Prescott NJ, Winter RM, Malcolm S. Nonsyndromic cleft lip and palate: complex genetics and environmental effects. *Ann Hum Genet.* 2001;65:505-15.

Puho EH, Szunyogh M, Metneki J, Czeizel AE. Drug treatment during pregnancy and isolated orofacial clefts in Hungary. *Cleft Palate Craniofac J.* 2007; 44: 194-202.

Ribeiro LL, DasNeves LT, Costa B, Gomide MR. Dental anomalies of the permanent lateral incisors and prevalence of hypodontia outside the cleft area in complete unilateral cleft lip and palate. *Cleft Palate Craniofac J.* 2003;40:172-5

Schutte. B. C. e J. C. Murray, The many faces and factors of orofacial clefts. *Hum Mol Genet.* 1999;8:1853-9.

Sivertsen A, Wilcox AJ, Skjaerven R, Vindenes HA, Abyholm F, Harville E. Familial risk of oral clefts by morphological type and severity: population based cohort study of first degree relatives. *BJO.* 2008;336:432-4.

Sonvilla G, Alerstorfer S, Stattner S. FGF18 in colorectal tumour cells: autocrine and paracrine effects. *Carcinogenesis* 2008;29:15-24.

Spina V, Psillakis JM, Lapa FS, Ferreira MC. Classificação das fissuras lábio-palatinas. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo.* 1972; 27:5-6.

Spina V. A proposed modification for the classification of cleft lip and palate. *Cleft Palate J.* 1973;10:251-2.

Stanier P, Morre GE. Genetics of cleft lip and palate: syndromic genes contribute to the incidence of non-syndromic clefts. *Hum Mol Genet.* 2004;13:73-81.

Taioli E, Ragin C, Robertson L, Linkov F, Thurman NE, Vieira AR. Cleft lip and palate in family members of cancer survivors. *Cancer Investigation.* 2010;15:1-5.

Talarova M. Orofacial clefts in Czechoslovakia. Incidence, genetics and prevention of cleft lip and palate over a 19 year period. *Scand J Plast Reconstr Surg.* 1987;21:19-25.

Talarova MM, Cervenka J. Classification and birth prevalence of orofacial cleft. *Am J Med Genet.* 1998;75:42-7.

Tamburini ABF, Baros LM, Paranaíba LMR, Bonan PRF, Politano GT, Martelli DRB, Martelli Júnior H. Risk factors associated with nonsyndromic oral clefts in a Brazilian population: a case-control study. *Rev Odontol UNESP.* 2012;41:203-8.

Thomason, H. A. Dixon, M. J. Craniofacial defects and cleft lip palate. Enc. Life Sci. 2009.

Tobiasen JM. Psychosocial adjustment to cleft lip and palate. In: Bardach J, Morris HL. Multidisciplinary management of cleft lip and palate. Philadelphia: W.B. Saunders;1990.

Tortora C, Meazzini MC, Garattini G, Brusati R. Prevalence of abnormalities in dental structure, position, and eruption pattern in a population of unilateral and bilateral cleft lip and palate patients. Cleft Palate-Craniofac J. 2008; 45:154-62.

Veau V. Classification of cleft lip and palate. In: Cleft lip and palate: surgical dental and speech aspects. Boston: Little, Brown and Company. 1971;13:66-80.

Vieira AR. Unraveling human cleft lip and palate research. J Dent. Res. 2008;87:119-25.

Windham GC, Bjerkedal T, Langmark F. A population-based study of cancer incidence in twins and in children with congenital malformations or low birth weight, Norway, 1967-1980. Am J Epidemiol. 1985;121:49-56.

W Yin *et* Z Bian. Hypodontia, a prospective predictive marker for tumor? Oral Dis. 2016. Doi: 10.1111/odi.12400. In press.

Yildirim M, Seymen F, Deeley K, Cooper ME, Vieira AR. Defining predictors of cleft lip and palate risk. J Dent Res. 2012; 91:556-561.

Zarante I, Lopez MA, Caro A, Garcia-Reyes JC, Ospina JC. Impact and risk factors of craniofacial malformations in a Colombian population. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2009; 19.

Zhu JL, Basso O, Hasle H, Winther JF, Olsen JH, Olsen J. Do parents of children with congenital malformations have a higher cancer risk? A nationwide study in Denmark. Br J Cancer. 2002;87: 524-8.

## APÊNDICES

### APÊNDICE 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PARTICIPAÇÃO EM PESQUISA

Título da pesquisa: **Avaliação da prevalência de fissura labiopalatina não síndrômica em parentes de pacientes com câncer gástrico.**

**Atenção:** Antes de aceitar participar ou autorizar a participação nessa pesquisa, é importante que você leia e compreenda a seguinte explicação sobre os procedimentos propostos. Essa declaração descreve o objetivo, metodologia/procedimentos, justificativa, benefícios, desconfortos e riscos e danos do estudo. Também descreve os procedimentos alternativos que estão disponíveis a você e o seu direito de sair do estudo a qualquer momento. Nenhuma garantia ou promessa pode ser feita sobre os resultados do estudo.

**1-Objetivo:** Analisar a ocorrência de fissura labial e/ou palatina não síndrômica em familiares de pacientes sobreviventes ao câncer gástrico.

**2-Metodologia/procedimentos:** Serão aplicados questionários ao final do atendimento clínico abordando aspectos relativos a informações sócio-demográficas e história familiar de fissura labial e/ou palatina não síndrômica em parentes de 1º grau.

**3-Justificativa:** O desenvolvimento de estudos que busquem conhecer melhor a etiologia de doenças e agravos por meio da identificação dos fatores associados à ocorrência dos mesmos é justificada uma vez que tais resultados podem servir de subsídio para sua prevenção.

**4-Benefícios:** Os resultados irão proporcionar um melhor conhecimento da etiopatogênese das fissuras labiopalatinas, contribuindo para a prevenção de novos casos.

**5-Desconfortos e riscos:** Os procedimentos das entrevistas podem causar desconforto, que será minimizado mediante o treinamento do entrevistador.

**6-Danos:** Não existem.

**7-Metodologia/procedimentos alternativos disponíveis:** Não existem.

**8-Confidencialidade das informações:** Os dados individuais não serão divulgados em nenhuma hipótese.

**9-Compensação/indenização:** Não se aplica.

**10-Outras informações pertinentes:** Não existem.

**11-Consentimento:** Li e entendi as informações precedentes. Tive oportunidade de fazer perguntas e todas as minhas dúvidas foram respondidas a contento. Este formulário está sendo assinado voluntariamente por mim, indicando meu consentimento para participar nesta pesquisa, até que eu decida o contrário. Receberei uma cópia assinada deste consentimento.

---

Nome do responsável

---

Assinatura responsável

---

Data

---

Nome da testemunha

---

Assinatura testemunha

---

Data

---

Pesquisador(a)

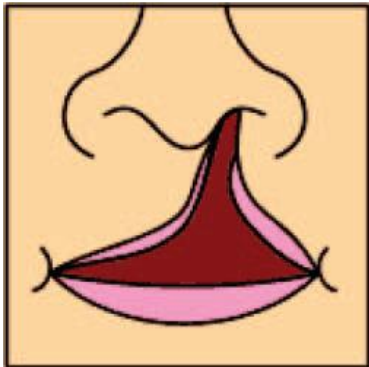
---

Assinatura pesquisador(a)

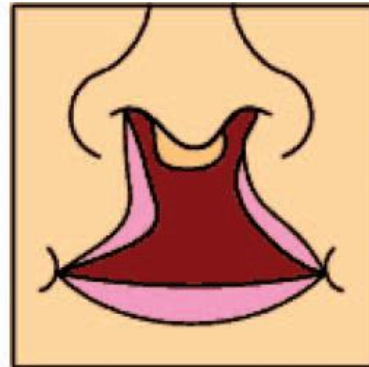
---

Data

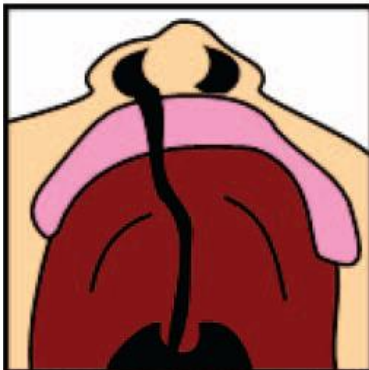
APÊNDICE 2 – Figura padrão para identificação das fissuras labial e/ou palatinas apresentadas nas entrevistas clínicas.



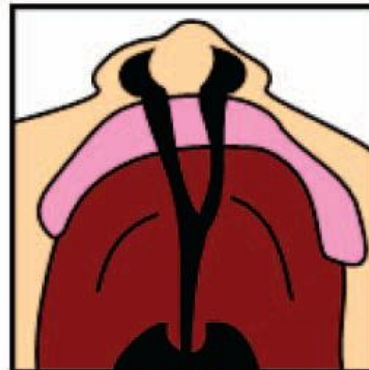
**Fissura labial, unilateral**



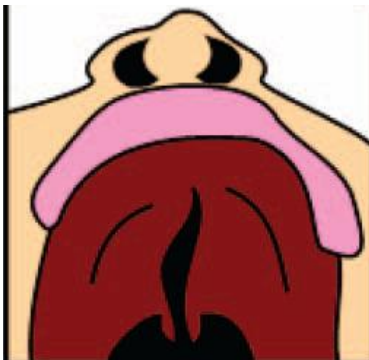
**Fissura labial, bilateral**



**Fissura labiopalatina, unilateral**



**Fissura labiopalatina, bilateral**



**Fissura palatina**

### APÊNDICE 3 – QUESTIONÁRIO

Prezado Senhor (a), com o objetivo de determinar a frequência de FL/PNS em familiares de pacientes (primeiro grau: pai, mãe, filho e irmãos) com câncer gástrico, a Universidade Estadual de Montes Claros em parceria com o Instituto Alfa de Gastroenterologia da Universidade Federal de Minas Gerais, está realizando a pesquisa intitulada “Avaliação da prevalência de fissuras labiopalatinas não sindrômicas em parentes de pacientes com câncer gástrico”. O senhor (a) pode participar respondendo a este questionário que dura cerca de 5 minutos? SIM\_\_ ou NÃO\_\_

1. Iniciais do nome:	Prontuário: _____	
2. Gênero:	0. Masculino <input type="checkbox"/> 1. Feminino <input type="checkbox"/>	
3. Data Nascimento:	Data: ____/____/____	( ) anos
4. Nacionalidade:		
5. Naturalidade:		
6. Cor da pele:	0. Caucasiano <input type="checkbox"/> 1. Não caucasiano <input type="checkbox"/>	
7. Câncer gástrico?	0. Sim <input type="checkbox"/> 1. Não <input type="checkbox"/>	
8. Tem histórico de fissura labial e/ou palatina não-sindrômica (FL/PNS) na família?	0. Sim <input type="checkbox"/> 1. Não <input type="checkbox"/> 99. Não sabe informar <input type="checkbox"/> .	

9. Se tem histórico positivo para FL/PNS, especifique o grau de parentesco.	0. Pai <input type="checkbox"/> 1. Mãe <input type="checkbox"/> 2. Irmão (a) <input type="checkbox"/> 3. Filho (a) <input type="checkbox"/> 55. Não se aplica <input type="checkbox"/> 99. Não sabe informar <input type="checkbox"/> .
10. Tipo de FL/PNS	0. Fissura labial, unilateral <input type="checkbox"/> 1. Fissura labial, bilateral <input type="checkbox"/> 2. Fissura labiopalatina, unilateral <input type="checkbox"/> 3. Fissura labiopalatina bilateral <input type="checkbox"/> 4. Fissura palatina <input type="checkbox"/> 55. Não se aplica <input type="checkbox"/> 99. Não sabe informar <input type="checkbox"/> .
11. <b>Presença de ausência(s) dental(is)</b>	0. Sim <input type="checkbox"/> 1. Não <input type="checkbox"/>
12. Se sim:	0. <input type="checkbox"/> ICS <input type="checkbox"/> ICI 1. <input type="checkbox"/> ILS <input type="checkbox"/> ILI 2. <input type="checkbox"/> CS <input type="checkbox"/> CI 3. <input type="checkbox"/> 1° PMS <input type="checkbox"/> 1° PMI 4. <input type="checkbox"/> 2° PMS <input type="checkbox"/> 2° PMI 5. <input type="checkbox"/> 1° MS <input type="checkbox"/> 1° MI 6. <input type="checkbox"/> 2° MS <input type="checkbox"/> 2° MI 55. <input type="checkbox"/> Não se aplica; 99. <input type="checkbox"/> Não sabe informar.

## ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE  
MONTES CLAROS -  
UNIMONTES



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Avaliação da prevalência de fissuras labiopalatinas não síndrômicas em parentes de pacientes com câncer gástrico.

**Pesquisador:** EUDES FREIRE CARDOSO

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 36360514.2.0000.5146

**Instituição Proponente:** Universidade Estadual de Montes Claros - UNIMONTES

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 822.813

**Data da Relatoria:** 23/10/2014

**Apresentação do Projeto:**

Trata-se de um estudo transversal e comparativo, do tipo caso-controle no qual constituirão o grupo caso: pacientes acometidos pelo câncer gástrico e grupo controle: indivíduos sem histórico de câncer pessoal ou familiar. Será conduzido em uma população de indivíduos sobreviventes ao câncer gástrico assistidos no período de 2014 e 2015 em centros de referência em oncologia na cidade de Montes Claros (MG) e no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), por meio da aplicação de questionário.

**Objetivo da Pesquisa:**

Analisar a ocorrência de fissura labial e/ou palatina não-sindrômica em familiares de pacientes sobreviventes ao câncer gástrico.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:** Os procedimentos das entrevistas podem causar desconforto, que será minimizado mediante o treinamento do entrevistador.

**Benefícios:** A pesquisa poderá contribuir para melhor compreensão da possível relação entre fissuras e câncer gástrico.

Em ambos os grupos do estudo "caso" e "controle" as aplicações dos questionários serão realizadas sempre por um único examinador e em ambiente reservado para tal atividade.

**Endereço:** Av. Dr. Rui Braga s/n-Camp Univers Profª Darcy Rib  
**Bairro:** Vila Mauricéla **CEP:** 39.401-089  
**UF:** MG **Município:** MONTES CLAROS  
**Telefone:** (38)3229-8180 **Fax:** (38)3229-8103 **E-mail:** smeilocosta@gmail.com



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE  
MONTES CLAROS -  
UNIMONTES



Continuação do Parecer: 822.813

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Pesquisa importante com enfoque nas fissuras labiais e/ou palatinas, que constituem as anomalias congênitas mais comuns da área craniofacial.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Adequados.

**Recomendações:**

Apresentação de relatório final por meio da plataforma Brasil, em "enviar notificação".

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Aprovado.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

O projeto respeita os preceitos éticos da pesquisa em seres humanos, sendo assim somos favoráveis à aprovação do mesmo.

MONTES CLAROS, 07 de Outubro de 2014

---

Assinado por:  
**SIMONE DE MELO COSTA**  
(Coordenador)

Endereço: Av. Dr. Ruy Braga s/n-Camp Univers Profº Darcy Rib  
Bairro: Vila Mauricéla CEP: 39.401-089  
UF: MG Município: MONTES CLAROS  
Telefone: (38)3229-8180 Fax: (38)3229-8103 E-mail: smelocosta@gmail.com