

# 10<sup>o</sup>

# FEPEG FÓRUM

ENSINO • PESQUISA  
EXTENSÃO • GESTÃO

RESPONSABILIDADE SOCIAL: INDISSOCIABILIDADE  
ENSINO, PESQUISA E EXTENSÃO UNIVERSITÁRIA



ISSN 1806-549 X

Autor(es): MARIA FERNANDA LEITE DE FIGUEIREDO, VERÔNICA OLIVEIRA DIAS, JAIRO EVANGELISTA NASCIMENTO, DANIELLA REIS BARBOSA MARTELLI, HERCÍLIO MARTELLI JÚNIOR

## **Avaliação da relação entre fissura labial e/ ou palatina não síndrômica, câncer gástrico e agenesia dentária**

### **Introdução**

As fissuras labiais e ou palatinas não síndrômicas (FL/PNS), se destacam entre as malformações congênitas por representarem o defeito craniofacial congênito mais comum nos seres humanos, ocorrendo em 1 entre 500-2.500 nativos mundialmente. No Brasil, a prevalência varia de 0,36 e 1,54 por 1000 nascidos vivos [Martelli Júnior et al., 2007; Rodrigues et al., 2009]. O câncer gástrico é a quarta malignidade mais comum e a segunda causa de morte por câncer em todo o mundo [Gonzales et al., 2013]. No Brasil, a estimativa para 2015 aponta para a ocorrência de aproximadamente 12.870 novos casos de câncer gástrico em homens e 7.520 em mulheres [INCA, 2015]. Estudos mostram uma possível associação entre anomalias dentárias e o desenvolvimento de câncer [Lammi et al., 2004; Chalothorn et al., 2008; Bonds et al., 2014; Lindor et al., 2014]. Existem também trabalhos que evidenciam a relação hipotética entre FL/PNS e anomalias dentárias [Letra et al., 2009; Paranaíba et al., 2013; Melo-Filho et al., 2015]. O conceito subjacente é que o desenvolvimento de malformações congênitas e a carcinogênese, poderiam compartilhar de uma mesma etiologia. Genes que podem atuar no desenvolvimento normal de estruturas orgânicas, também podem ter um papel importante nas malignidades [Windham et al., 1985; Narod et al., 1997; Nishi et al., 2000; Bille et al., 2005; Vieira et al., 2012]. Portanto, o objetivo do presente estudo foi avaliar a frequência de FL/PNS em parentes de primeiro grau de indivíduos com câncer gástrico e a prevalência de agenesia dentária nestes indivíduos com câncer gástrico.

### **Material e método**

Após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Montes Claros, Brasil, 798 indivíduos foram avaliados. Dentre eles, 113 apresentavam câncer gástrico, constituindo o grupo caso, identificados na Clínica Oncológica da Santa Casa de Montes Claros, Minas Gerais, e no Instituto Alfa de Gastroenterologia da Universidade Federal do Estado de Minas Gerais. Outros 685 indivíduos, que não apresentavam câncer gástrico ou nenhuma síndrome associada constituíram o grupo controle, identificados aleatoriamente a partir das Clínicas Gerais da Santa Casa de Montes Claros. Todos os indivíduos de ambos os grupos (caso e controle) responderam a um questionário com questões sobre sua identificação, informações demográficas básicas, sobre a presença ou não de histórico familiar de FL/PNS em parentes de primeiro grau (mãe, pai, filho, filha, irmãos) e a respeito da presença ou não de agenesia dentária realizada com base no status dentário atual e pregresso. Todos os dentes permanentes foram investigados, excluindo os terceiros molares. A análise incidiu sobre os tipos e número de dentes perdidos, e o número médio de dentes ausentes por paciente. O termo usado para descrever hipodontia foi de até 6 dentes em falta, enquanto oligodontia foi referido 6 ou mais dentes ausentes. As informações coletadas foram armazenadas em um banco de dados, utilizando o programa estatístico, SPSS®, versão 21.0 para Windows®. Realizou-se análise estatística descritiva, teste exato de Fisher e Odds Ratio (OR), com intervalo de confiança (IC) de 95%, para estimar a magnitude do risco e nível de significância  $p < 0,05$ .

### **Resultados e discussão**

Dos 798 indivíduos participantes do estudo, 467 (41,47%) eram do sexo feminino e 331 (58,52%) eram do sexo masculino. No grupo caso ( $n = 113$ ), 67 (59,25%) eram do sexo masculino e 46 (40,70%) do sexo feminino ( $p = 0,000$ ). A idade média dos casos diagnosticados com câncer gástrico foi de 62,41 anos (desvio padrão  $\pm 14,68$  anos). A idade média dos indivíduos não afetados foi de 57,14 anos (desvio padrão  $\pm 14,34$  anos). A distribuição etária não foi diferente entre indivíduos afetados e não afetados ( $p = 0,51$ ). Em relação à etnia, em ambos os grupos houve prevalência de não caucasianos (grupo de casos: 61,94% versus 38,05% e grupo controle: 66,13% contra 33,86%). (Tabela 1) Quanto à presença de agenesia dentária, no grupo caso verificou-se que 12 indivíduos (10,61%) apresentaram agenesia enquanto que no grupo controle 71 indivíduos (11,24%) ( $p=0,84$ ; IC:95%; 1,49-1,29). (Tabela 2). Estudos realizados previamente no mesmo lugar (Minas Gerais, Brasil) mostraram um padrão de ancestralidade de pacientes com de FL/PNS com estimativa de 87,5% europeus, 10,7% africanos e 1,8% ameríndios. Estes resultados foram semelhantes aos dos indivíduos de controle (90% europeus, 7,5% africanos e 2,5% ameríndios) [Aquino et al., 2013].

# 10<sup>o</sup>

# FEPEG FÓRUM

ENSINO • PESQUISA  
EXTENSÃO • GESTÃO

RESPONSABILIDADE SOCIAL: INDISSOCIABILIDADE  
ENSINO, PESQUISA E EXTENSÃO UNIVERSITÁRIA



ISSN 1806-549 X

Identificou-se a presença de histórico familiar de FL/PNS em 5 indivíduos do grupo caso (4,42%), enquanto no grupo controle 27 (3,94%), ( $p=0,79$ ; IC:95%; 0,43-3,02).

Quanto à presença de agenesia dentária entre os indivíduos do grupo controle e do caso, verificou-se que 12 pacientes com câncer gástrico (10,61%) apresentaram agenesia, enquanto no grupo controle 77 (11,24%) apresentaram a anomalia dentária (qui-quadrado com 1 grau de liberdade,  $p = 0,85$ , OR = 0,94, CI = 0,49-1,79). Todos os indivíduos com dentes ausentes representavam casos de hipodontia. Em pacientes com câncer gástrico e no grupo controle houve predominância de agenesia de incisivos laterais superiores. Não foi encontrada diferença na frequência de agenesia entre os lados esquerdo e direito.

Estudos prévios demonstraram que pode existir um alto risco de fissuras orais em famílias onde um caso de câncer foi identificado [Taioli et al., 2010, Jindal e Vieira, 2012; Sabóia et al., 2015]. A maior ocorrência de FL/PNS em pacientes com câncer gástrico difuso hereditário (CGDH) com uma mutação CDH1 foi sugerida por Frebourg et al. [2006] e apoiado por Kluijtt et al. [2012]. Recentemente, a incorporação de uma história familiar de fissura orofacial foi sugerida nos novos critérios de definição de CGDH [Benusiglio et al., 2013]. Um estudo sobre uma população da Polónia mostrou uma forte associação entre o gene predisponente de câncer, CDH1 e risco de FL/PNS [Hozyasz et al., 2014].

No entanto, no presente estudo, a frequência de FL/PNS não foi significativamente aumentada em parentes de primeiro grau de pacientes com câncer gástrico. Esses resultados estão de acordo com um estudo no qual descreveu-se que a frequência de FL/PNS não foi significativamente aumentada nos parentes de primeiro grau de mulheres com câncer de mama [Martelli et al., 2014]. Além disso, em uma revisão sistemática da literatura, um aumento do risco de câncer entre parentes de indivíduos com FL/PNS não pôde ser totalmente confirmado [Popoff et al., 2013].

Os dentes são formados a partir do mesênquima derivado da crista neural e epitélio do primeiro arco branquial e parte do processo frontonasal [Mitsladis e Luder, 2011]. Mais de 300 genes estão envolvidos na odontogênese, e mutações em vários desses genes têm sido associadas à hipodontia [Thesleff, 2006; Chalothorn et al., 2008]. Os genes que controlam o desenvolvimento dos dentes também têm funções importantes em outros órgãos e sistemas corporais [Chalothorn et al., 2008]. Lammi et al. [2004] verificaram que uma família finlandesa portadora de uma mutação na proteína de inibição de eixo 2 (AXIN2) co-segregava oligodontia. Uma segunda família, também na Finlândia, com a mesma mutação AXIN2 foi relatada por Renkonen et al. [2005] como parte de seu estudo de 29 famílias com polipose em que não foi encontrada mutação do gene da polipose adenomatosa coli.

O presente estudo, envolvendo pacientes com câncer gástrico, não mostrou aumento na frequência de agenesia dentária, em comparação com pacientes sem câncer. Nossos resultados são consistentes com um estudo envolvendo câncer colorretal e agenesia dentária [Lindor et al., 2014]. Bonds et al. [2014] avaliaram a relação entre câncer de ovário e agenesia dentária. Embora os resultados não tenham mostrado relação direta entre as duas condições, os autores propuseram estudos com populações mais amplas. No entanto, Kucher et al. [2013] observaram uma maior frequência de história familiar de câncer de mama e próstata em indivíduos com pelo menos um pré-molar ausente, bem como um aumento da frequência de todos os cânceres no grupo com pelo menos um incisivo lateral superior ausente.

Chalothorn et al. [2008] descreveram uma maior prevalência de hipodontia em mulheres com câncer de ovário epitelial: 20% das mulheres relataram um ou dois dentes ausentes, contra 3% em uma amostra de controle livre de câncer. Estes resultados foram confirmados recentemente, mostrando uma prevalência de hipodontia em 19,2% das mulheres com câncer de ovário epitelial e em 6,7% das mulheres no grupo controle [Fekonja et al., 2014].

A associação hipotética entre câncer e FL/PNS pode ser atribuída a fatores que foram suspeitos de estar na base dessas associações, que são variantes polimórficas em genes envolvidos na adesão célula-célula e motilidade celular [Taioli et al., 2010 ; Vieira et al., 2012; Popoff et al., 2013].

## Conclusão

Os 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. Uma limitação deste estudo foi o número relativamente pequeno de pacientes com câncer gástrico. Estudos com amostras maiores e análises moleculares são necessários para melhor compreender as possíveis relações na etiologia do câncer e FL/PNS.

## AGRADECIMENTOS:

FAPEMIG, Casadinho/Procad



## Referências bibliográficas

- AQUINO ET AL. 2013. Polymorphisms in FGF12, VCL, CX43 and VAX1 in Brazilian patients with nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate. **BMC Med Genet**. 2013
- BEATY, T.H. et al. Evidence for gene-environment interaction in a genome wide study of isolated, non-syndromic cleft palate. **Genetic epidemiology**. 2011
- BRITO,L.A., ET AL. Rare variants in the epithelial cadherin gene underlying the genetic etiology of nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate. **Human Mutation**. 2015.
- DIXON, M.J. et al. Cleft lip and palate: synthesizing genetic and environmental influences. **Nature reviews Genetics**. 2011
- GONZALES, C.A., ET AL. Gastric cancer: epidemiologic aspects. **Helicobacter** 18. 2013
- KOBAYASHI, G.S. et al. Susceptibility to DNA Damage as a Molecular Mechanism for Non-Syndromic Cleft Lip and Palate. **PLoS ONE**. 2013.
- LETRA, A. *AXIN2* and *CDH1* polymorphisms, tooth agenesis and oral clefts. **Birth Defects Res A Clin Mol Teratol**. 2009
- LINDOR, N.M., ET AL. Colorectal cancer and self-reported tooth agenesis. **Hered Cancer Clin Pract**. 2014
- MARTELLI, D.R.B. et al. Risk of nonsyndromic cleft lip and palate in relatives of women with breast cancer. **Am J Med Genet**. 2014.
- MARTELLI-Júnior H, ET AL. Prevalence of nonsyndromic oral clefts in a reference hospital in the state of Minas Gerais, Brazil, between 2000-2005. **Braz Oral Res**. 2007

**Tabela 1: Distribuição dos grupos quanto ao gênero, cor da pele e faixa etária média**

Total: 798 Indivíduos	Grupo	Grupo Caso
	Controle (n=685)	(n=113)
	n%	n%
<b>GÊNERO:</b>		
Masculino	264 (38,54%)	67 (59,25%)
Feminino	421 (61,46%)	46 (40,70%)
<b>COR DA PELE:</b>		
Não- Caucasianos	453 (66,13%)	70 (61,94%)
Caucasianos	230 (33,86%)	43 (38,05%)
<b>FAIXA ETÁRIA MÉDIA DOS ENTREVIS TADOS</b>	57,14 anos	62,41 anos

**Tabela 2: Distribuição dos grupos de acordo com a história familiar de FL/PNS e presença de agenesia dentária.**

	Grupo Controle		Grupo Caso		p valor	IC 95%
	(n=685)		(n=113)			
	n	%	n	%		
<b>História Familiar POSITIVA de FL/PNS</b>	27	3,94%	5	4,42%	0,79	0,43- 3,02
<b>Presença de agenesia Dentária</b>	71	11,24%	12	10,61%	0,84	0,49-1,79