

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

GABRIELA FONSECA DE SOUZA

ANOMALIAS DENTÁRIAS ASSOCIADAS ÀS FISSURAS LABIOPALATAIS NÃO
SINDRÔMICAS: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE

CURITIBA

2021

GABRIELA FONSECA DE SOUZA

ANOMALIAS DENTÁRIAS ASSOCIADAS ÀS FISSURAS LABIOPALATAIS NÃO
SINDRÔMICAS: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Odontologia, nível Mestrado, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Odontopediatria.

Orientadora: Profa. Dra. Juliana Feltrin de Souza
Coorientadora: Profa. Dra. Rafaela Scariot

CURITIBA

2021

Souza, Gabriela Fonseca de
Anomalias dentárias associadas às fissuras labiopalatais não sindrômicas
[recurso eletrônico]: revisão sistemática e meta-análise / Gabriela Fonseca de
Souza – Curitiba, 2021.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Odontologia.
Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, 2021.

Orientadora: Profa. Dra. Juiana Feltrin de Souza
Coorientadora: Profa. Dra. Rafaela Scariot

1. Anomalias dentárias. 2. Fenda labial. 3. Fissura palatina. 4. Revisão
sistemática. 5. Meta-análise. I. Souza, Juliana Feltrin de. II. Scariot, Rafaela.
III. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

CDD 617.63

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em ODONTOLOGIA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **GABRIELA FONSECA DE SOUZA** intitulada: **Anomalias Dentárias Associadas às Fissuras Lábiopalatais Não Sindrômicas - Revisão Sistemática e Meta-Análise**, sob orientação da Profa. Dra. JULIANA FELTRIN DE SOUZA, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 22 de Julho de 2021.

Assinatura Eletrônica

26/07/2021 14:51:15.0

JULIANA FELTRIN DE SOUZA

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

26/07/2021 14:30:17.0

LUCIANA REICHERT ASSUNÇÃO ZANON

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

02/08/2021 12:19:39.0

ERIKA CALVANO KUCHLER

Avaliador Externo (FACULDADE DE ODONTOLOGIA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO)

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a Deus, por sua generosidade para comigo, por aplainar os meus caminhos e guiar as minhas escolhas.

AGRADECIMENTOS

A Deus pela preciosidade da vida, especialmente neste momento, em que ela tem se mostrado tão valiosa quanto nunca. Agradeço-lhe Pai, por permitir a mim e às pessoas que amo, que chegássemos ao dia de hoje com saúde. Agradeço por cada pessoa que colocaste em meu caminho, tornando-o menos arduo. Agradeço por todas as oportunidades que me deste e por sempre guiar as minhas escolhas.

Aos meus pais, Ademir e Roseli, por todo amor e suporte que me forneceram e que continuam a fornecer. Por todo o esforço e sacrifício que fizeram para permitir que eu realizasse meus sonhos. Por serem os protagonistas no incentivo aos meus estudos e por me ensinarem que o conhecimento é a única coisa que ninguém pode me tirar.

Ao meu irmão, Gabriel, pela cumplicidade e companheirismo. Pelas risadas e momentos de descontração. Agradeço por ser meu técnico de informática particular, graças a você, meu computador ainda sobrevive, permitindo a conclusão deste trabalho.

Ao meu namorado, Gil, por todo apoio e incentivo que tem depositado em mim. Por acreditar no meu potencial, mesmo quando até eu mesma duvido. Agradeço pelo companheirismo em todos os momentos e suporte emocional que tem me dado.

À minha melhor amiga, Jaqueline, por me tirar as melhores risadas e por sempre tornar os momentos mais leves. À minha amiga, Giovana, por ser uma das minhas principais fontes de incentivo desde a graduação, sonhar comigo e por me entender tão bem. Ao meu amigo, Tiago, por sempre se fazer presente.

Aos amigos que fiz durante o mestrado: à Aline Fabris, por ser minha parceira em vários trabalhos, por ouvir minhas preocupações e me ajudar a evoluir; ao Allan, por quem tenho tanta admiração e que tornou a caminhada mais leve, sempre me fazendo rir; e à Aline Umemura, por ser uma pessoa de tanta luz.

À uma das primeiras pessoas que tive contato na Odontopediatria, Aluhê, por desde a graduação ter me incentivado e por toda paciência em tirar minhas dúvidas quando precisei. À aluna de Iniciação Científica, Luíza, por toda a ajuda – inclusive na extração de dados do presente trabalho – e pelas caronas.

A todos meus professores com quem tive a oportunidade de aprender, especialmente aos professores da equipe da Odontopediatria da Universidade Federal do Paraná (UFPR), que são um exemplo de profissionais e de seres humanos. Agradeço à Prof^a. Dr^a. Luciana Reichert da Silva Assunção, por todo o aprendizado, por sua bondade e por nos incentivar a não deixar o nosso conhecimento restrito aos muros da Universidade. Agradeço ao Prof. Dr. Fabian Calixto Fraiz, por toda a sua sabedoria e incentivo ao senso crítico. Agradeço ao Prof. Dr. José Vitor Nogara Borges de Menezes, por toda a paciência em ensinar, por sempre ter tirado as minhas dúvidas quanto ao futuro profissional e por me incentivar a ingressar na Odontopediatria.

À minha querida orientadora, por quem tenho grande admiração, Prof^a. Dr^a. Juliana Feltrin de Souza. Agradeço à Prof. Ju por ter me acolhido já em 2017, como aluna de Iniciação Científica e por ter permitido que eu continuasse sendo orientada por ela durante o mestrado. Obrigada, Prof. por ser um exemplo de cirurgiã-dentista, pesquisadora e, principalmente, de ser humano. Obrigada por toda paciência, por me ensinar tanto, por todo incentivo, compreensão e suporte emocional. Agradeço por todas as oportunidades e por confiar em mim na execução de diferentes tarefas, enriquecendo tanto a minha caminhada. Com toda a certeza, eu não poderia ter uma orientadora melhor.

À minha coorientadora, Prof^a. Dr^a. Rafaela Scariot, por ter viabilizado a execução do projeto de pesquisa sobre as Fissuras Lábiopalatais.

À Prof^a. Dr^a. Letícia Maira Wambier, por todos os ensinamentos sobre Revisões Sistemáticas, sem os quais não seria possível a realização deste “Plano B” de dissertação.

À Prof^a. Dr^a. Juliana Schussel, por coordenar o nosso Programa de Pós Graduação com tanta maestria. À CAPES, pelo apoio financeiro. À UFPR, por ter sido minha segunda casa nos últimos anos. E por fim, um agradecimento especial ao Ensino Público, o qual foi responsável por toda a minha formação.

RESUMO

As fissuras labiopalatais (FLP) são consideradas as malformações congênitas mais comuns da região craniofacial e são tipicamente consideradas como um traço qualitativo, de modo que os indivíduos sejam divididos em “afetados” e “não afetados”. No entanto, o espectro fenotípico dessas malformações é mais amplo, incluindo uma gama de características subclínicas, como a presença de anomalias dentárias (AD). O conhecimento acerca da associação entre FLP e AD pode auxiliar na compreensão dos mecanismos moleculares, genéticos e locais relacionados a ambas alterações. Além disso, permite a identificação das necessidades de tratamento específicas desta população. Com base nisso, o objetivo deste estudo de revisão sistemática foi avaliar a associação entre FLP não sindrômicas e AD. Como desfecho secundário, avaliou-se a associação entre os tipos de FLP e diferentes tipos de AD. Previamente à sua execução, essa revisão foi registrada no PROSPERO (protocolo 42020184185). A estratégia de busca foi realizada nas bases de dados *PubMed*, *Scopus*, *Web of Science*, *Chochrane Library*, LILACS, BBO e na literatura cinzenta. Foram selecionados estudos observacionais que avaliassem as AD associadas às FLP. O risco de viés foi analisado de acordo com *Newcastle-Ottawa Scale* e os estudos foram classificados em baixo, moderado ou alto risco de viés. A meta-análise incluiu estudos classificados como moderado e baixo risco de viés. As frequências de indivíduos com AD foram computadas como eventos. Comparações foram realizadas considerando-se a presença de AD em relação à presença ou ausência de FLP, ao tipo de FLP (fissura palatal – FP e fissura labial com ou sem envolvimento de palato – FL±P) – e à lateralidade da FLP (unilateral e bilateral). As AD consideradas foram agenesia dentária, defeitos de desenvolvimento do esmalte (DDE), dente conoide, dilaceração radicular, displasia dentinária, fusão, geminação, hipoplasia, do esmalte, macrodontia, microdontia, dentes supranumerários e taurodontismo. Para a meta-análise utilizou-se o modelo de efeitos randômicos, estimando-se a *odds ratio* (OR) para associação entre as FLP e AD e o intervalo de confiança de 95% (IC95%). As análises foram realizadas no *software Review Manager 5.4.1* (RevMan 5.4.1, Cochrane Collaboration, 2020). A certeza da evidência das meta-análises foi avaliada pelo sistema GRADEpro. Foram identificados 4152 artigos. Oitenta e nove (89) estudos foram incluídos na revisão e 34 foram incluídos na meta-análise. Apenas 4 estudos foram classificados com baixo risco de viés, os demais apresentaram moderado e alto risco. Quanto à presença ou ausência de FLP, observou-se associação significativa entre agenesia dentária (OR=25,39; IC95% 5,15-125,14; P<0,01), dentes supranumerários (OR=5,36; IC95% 1,58-18,22; P<0,01), DDE (OR=3,15; IC95% 1,28-7,80; P=0,01), microdontia (OR=15,57; IC95% 1,06-228,51; P=0,05) e taurodontismo (OR=1,74; IC95% 1,06-2,86; P=0,03) com a presença de FLP. Considerando o tipo de fissura, indivíduos com FP apresentaram menor frequência de dentes supranumerários (OR=0,21; IC95% 0,07-0,66; P<0,01), dentes conoides (OR=0,31; IC95% 0,12-0,80; P=0,02) e outras alterações morfológicas (OR=0,13; IC95% 0,04-0,45; P<0,01) em relação aos indivíduos com FL±P. No que diz respeito à lateralidade das FLP, nenhuma AD foi significativamente associada (p>0,05). A certeza da evidência foi muito baixa para maioria das análises, com exceção da análise que avaliou a associação entre DDE e presença ou ausência de FLP. Baseada em uma fraca evidência, conclui-se que indivíduos com FLP apresentaram maior frequência de AD do que os indivíduos sem FLP. Indivíduos com FP apresentaram menor frequência de dentes conoides, dentes supranumerários e outras alterações morfológicas em relação àqueles com FL±P. Além disso, não houve diferença significativa na frequência de AD entre as fissuras unilaterais e bilaterais. Com base nos dados dessa revisão, sugere-se que futuros estudos considerem a abordagem multicêntrica, a fim de ampliar os tamanhos amostrais, bem como aspectos metodológicos mais rigorosos.

Palavras-chave: anomalias dentárias; fenda labial; fissura palatina; revisão sistemática; meta-análise

ABSTRACT

Cleft lip and palate (CLP) are considered the most common congenital malformations of the craniofacial region and are typically considered as a qualitative trait, so that the individuals are divided into “affected” and “unaffected”. However, these malformations present a broad phenotype, including several subclinical characteristics, as the tooth abnormalities (TA). The evidence about association between CLP and TA can improve the understanding of the molecular, genetic and local mechanisms that are related to the etiology of both alterations. Furthermore, it allows the identification of the treatment needs of this specific population. Thus, the aim of this systematic review study was to evaluate the association between CLP and TA. As a secondary outcome, the association between the types of CLP according to the TA was also evaluated. Previously, this review was registered in PROSPERO (protocol 42020184185). The search strategy was carried out in PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane Library, LILACS, BBO and in the gray literature. Observational studies that evaluated the association between CLP and TA were selected. The risk of bias was analyzed by the Newcastle-Ottawa Scale and the studies were classified as low, moderate and high risk. The meta-analysis included studies classified as moderate and low risk. The frequency of individuals with TA was computed as events. Comparisons were made considering the dichotomous variables CLP and TA (presence and absence), the cleft type (cleft palate – CP) and cleft lip with or without palate – CL±P) – and the CLP laterality (unilateral and bilateral). The TA evaluated was: tooth agenesis, developmental defects of enamel, peg shaped tooth, root dilaceration, dentinal dysplasia, fused tooth, gemination, enamel hypoplasia, macrodontia, microdontia, supernumerary tooth and taurodontism. The random-effects model was used to perform the analyses, estimating the odds ratio (OR) for the association between CLP and AD, and the confidence interval of 95% (CI95%). The analyses were carried out using the software Review Manager 5.4.1 (RevMan 5.4.1, Cochrane Collaboration, 2020). The meta-analysis quality of evidence was evaluated by the GRADEpro tool. Four thousand one hundred and fifty-two (4152) studies were identified. Eighty-nine (89) studies were included in this review and 34 were included in the meta-analysis. Only 4 studies were classified as low risk of bias, the others presented moderate and high risk of bias. Significant associations were observed between the presence of CLP and tooth agenesis (OR = 25.39; 95% CI 5.15-125.14; P <0.01), supernumerary teeth (OR = 5.36; 95% CI 1.58-18.22; P <0.01), DDE (OR = 3.15; 95% CI 1.28-7.80; P = 0.01), microdontia (OR = 15.57; 95% CI 1.06-228.51; P = 0.05) and taurodontism (OR = 1.74; 95% CI 1.06-2.86; P = 0.03). Considering the type of cleft, individuals with CP had lower frequency of supernumerary teeth (OR = 0.21; 95% CI 0.07-0.66; P <0.01), peg shaped teeth (OR = 0.31; 95% CI 0.12-0.80; P = 0.02) and other morphological abnormalities (OR = 0.13; 95% CI 0.04-0.45; P <0.01) than individuals with CL / P. Taking into account the CLP laterality, no TA was significantly associated (P > 0.05). The quality of evidence was very low for the majority of the analysis, except for the analysis that assessed the association between DDE and the presence or absence of CLP. Based on a low evidence, it is concluded that individuals with CLP had higher frequency of TA than individuals without CLP. Individuals with CP had lower frequency of peg shaped teeth, supernumerary teeth and other morphological abnormalities than individuals with CL/P. In addition, there was no significant difference in the frequency of AD between unilateral and bilateral clefts. Further studies should consider a multicentric approach to improve the studies sample size, and more rigorous methodologic aspects.

Key-words: tooth abnormalities; cleft lip; cleft palate; systematic review; meta-analysis

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 – DESENVOLVIMENTO DO LÁBIO E PALATO.....	15
FIGURA 2 – TIPO DE FISSURAS LABIOPALATAIS.....	16
FIGURA 3 – CAPÍTULO – FIGURA 1 – FLUXO DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS.....	30
FIGURA 4 – CAPÍTULO – FIGURA 2 – <i>FOREST PLOTS</i> DAS ANOMALIAS DENTÁRIAS EM RELAÇÃO À PRESENÇA E AUSÊNCIA DE FISSURA.....	49
FIGURA 5 – CAPÍTULO – FIGURA 3 – <i>FOREST PLOTS</i> DAS ANOMALIAS DENTÁRIAS EM RELAÇÃO AO TIPO DE FISSURA.....	51
FIGURA 6 – CAPÍTULO – FIGURA 4 – <i>FOREST PLOTS</i> DAS ANOMALIAS DENTÁRIAS EM RELAÇÃO À LATERALIDADE DA FISSURA.....	52
FIGURA 7 – CAPÍTULO – APÊNDICE 3 – FIGURA 5 – <i>FOREST PLOTS</i> DAS ANOMALIAS DENTÁRIAS EM RELAÇÃO À FISSURA LABIAL OU FISSURA PALATAL, E FISSURA LABIAL E PALATAL.....	83

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS SELECIONADOS.....	33
TABELA 2 – ANÁLISE DO RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS SELECIONADOS DE ACORDO COM A <i>NEWCASTLE-OTTAWA SCALE</i>	46
TABELA 3 – ANÁLISE DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA GRADE PARA AS META-ANÁLISES QUE AVALIARAM A ASSOCIAÇÃO ENTRE A PRESENÇA OU AUSÊNCIA DE FISSURA LABIOPALATAL E ANOMALIAS DENTÁRIAS	54
TABELA 4 – ANÁLISE DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA GRADE PARA AS META-ANÁLISES QUE AVALIARAM A ASSOCIAÇÃO ENTRE O TIPO DE FISSURA E ANOMALIAS DENTÁRIAS.....	56
TABELA 5 – ANÁLISE DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA GRADE PARA AS META-ANÁLISES QUE AVALIARAM A ASSOCIAÇÃO ENTRE A LATERALIDADE DA FISSURA E ANOMALIAS DENTÁRIAS.....	58
TABELA 6 – APÊNDICE 2 – ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA META-ANÁLISE.....	80
TABELA 7 – APÊNDICE 3 – ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA META-ANÁLISE COMPARANDO FISSURA LABIAL OU FISSURA PALATAL COM FISSURA LABIAL E FISSURA PALATAL.....	84
TABELA 8 – APÊNDICE 3 – ANÁLISE DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA GRADE PARA AS META-ANÁLISES QUE AVALIARAM AS ANOMALIAS DENTÁRIAS ASSOCIADAS ÀS FISSURAS LABIAL OU FISSURA PALATAL, E FISSURA LABIAL E PALATAL.....	85

LISTA DE SIGLAS

AD	– Anomalias dentárias
<i>ARHGAP</i>	– <i>Rho GTPase Activating Protein</i>
<i>AMELX</i>	– <i>Amelogenin X-Linked</i>
BBO	– Bibliografia Brasileira de Odontologia
BMP	– <i>Bone morphogenetic proteins</i>
CAPES	– Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
DDE	– Defeitos do desenvolvimento do esmalte
DP	– Desvio padrão
FL	– Fissura labial
FLB	– Fissura labial bilateral
FLU	– FLU – Fissura labial unilateral
FL±P	– Fissura labial com ou sem envolvimento de palato
FL+P	– Fissura labial e palatal
FLP	– Fissuras labiopalatais
FLPB	– Fissura labiopalatal bilateral
FLPU	– Fissura labiopalatal unilateral
FLPUD	– Fissura labiopalatal unilateral direita
FLPUE	– Fissura labiopalatal unilateral esquerda
FP	– Fissura palatal
GRADE	– <i>Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
IADR	– Associação Internacional de Pesquisa Odontológica
IC95%	– Intervalo de confiança DE 95%
<i>IRF</i>	– <i>Interferon Regulatory Factor</i>

IPDTC	– <i>International Perinatal Database of Typical Oral Clefts</i>
LILACS	– Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MOOSE	– <i>Meta-analyses of Observational Studies in Epidemiology</i>
MSX	– <i>Msh Homeobox</i>
NOS	– <i>Newcastle-Ottawa Scale</i>
NR	– Não reportado
OMS	– Organização Mundial da Saúde
OR	– <i>Odds ratio</i>
PAX	– <i>Paired Box</i>
PROSPERO	– <i>International Prospective Register of Systematic Reviews</i>
UFPR	– Universidade Federal do Paraná
USP	– Universidade de São Paulo
VAXI	– <i>Ventral anterior homeobox</i>
VIU	– Vida intrauterina

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 OBJETIVO	21
3 CAPÍTULO	22
RESUMO.....	23
INTRODUÇÃO.....	24
MATERIAIS E MÉTODOS.....	25
RESULTADOS.....	30
DISCUSSÃO.....	59
CONCLUSÃO.....	63
REFERÊNCIAS.....	63
APÊNDICE 1 – BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA.....	74
APÊNDICE 2 - ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA META-ANÁLISE.....	80
APÊNDICE 3 – ANÁLISES ADICIONAIS.....	82
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS	87
5 REFERÊNCIAS	89
APÊNDICE 1 – FICHA DE EXTRAÇÃO DE DADOS	93
ANEXO 1 – REGISTRO DA REVISÃO SISTEMÁTICA NO PROSPERO	95

1 INTRODUÇÃO

A formação dos componentes da face e cavidade oral ocorre a partir do desenvolvimento e fusão de diferentes processos teciduais durante a embriogênese. Por volta da 4ª semana de vida intrauterina (VIU), o ectoderma do processo frontonasal sofre um espessamento, dando origem aos placoides olfatórios, que posteriormente, formam os processos nasais lateral e medial (NANCI, 2019). Ao final da 6ª semana de VIU, os processos nasais mediais deslocam-se em direção à linha média e fundem-se entre si e com o processo maxilar, resultando na formação do lábio superior e do palato primário (MOSSEY et al., 2009) (Figura 1A-C).

O palato secundário forma-se entre a 7ª e 8ª semana de VIU através da fusão das cristas palatinas, que se estendem dos processos maxilares em direção à linha média (KATCHBURIAN; ARANA, 2017; NANCI, 2019). Inicialmente, as cristas palatinas desenvolvem-se verticalmente para baixo, em cada lado da língua em desenvolvimento (MOSSEY et al., 2009). Com o avanço do crescimento, a língua é rebaixada e as cristas palatinas elevam-se em uma posição horizontal (MOSSEY et al., 2009), fundindo-se entre si, com o palato primário e o septo nasal, (KATCHBURIAN; ARANA, 2017). O fechamento do palato secundário prossegue então em direção posterior a partir do palato primário, provocando a separação das cavidades oral e nasal (NANCI, 2019) (Figura 1D-F).

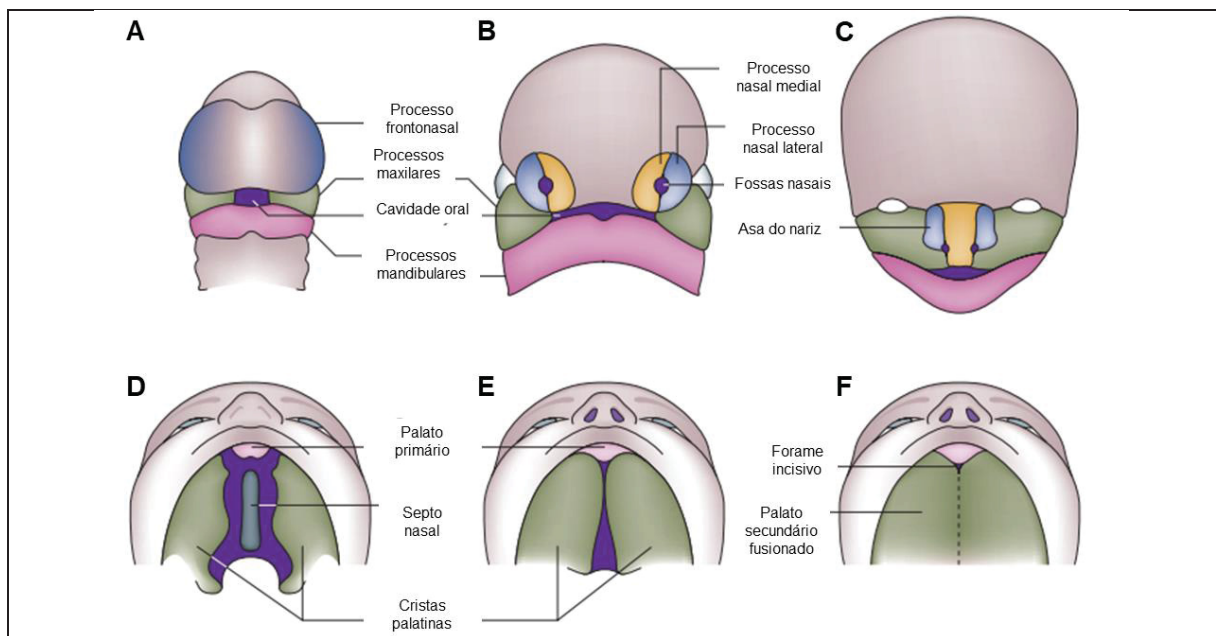


Figura 1 – Desenvolvimento do lábio e palato. FONTE: DIXON et al. (2011).

As fissuras labiopalatais (FLP) são consideradas as malformações congênitas mais comuns da região craniofacial (BERNHEIM et al., 2006) e resultam de distúrbios nas fases de morfogênese e histodiferenciação no embrião (NANCI, 2019). Os tipos de FLP são comumente

divididos em três categorias conforme a sua localização em relação ao forame incisivo: fissura labial (FL) ou pré-forame, fissura palatal (FP) ou pós-forame e fissura labial e palatal (FL+P) ou transforame (ALLORI et al., 2017). No que se refere à lateralidade, dividem-se em fissuras unilaterais e bilaterais (Figura 2).

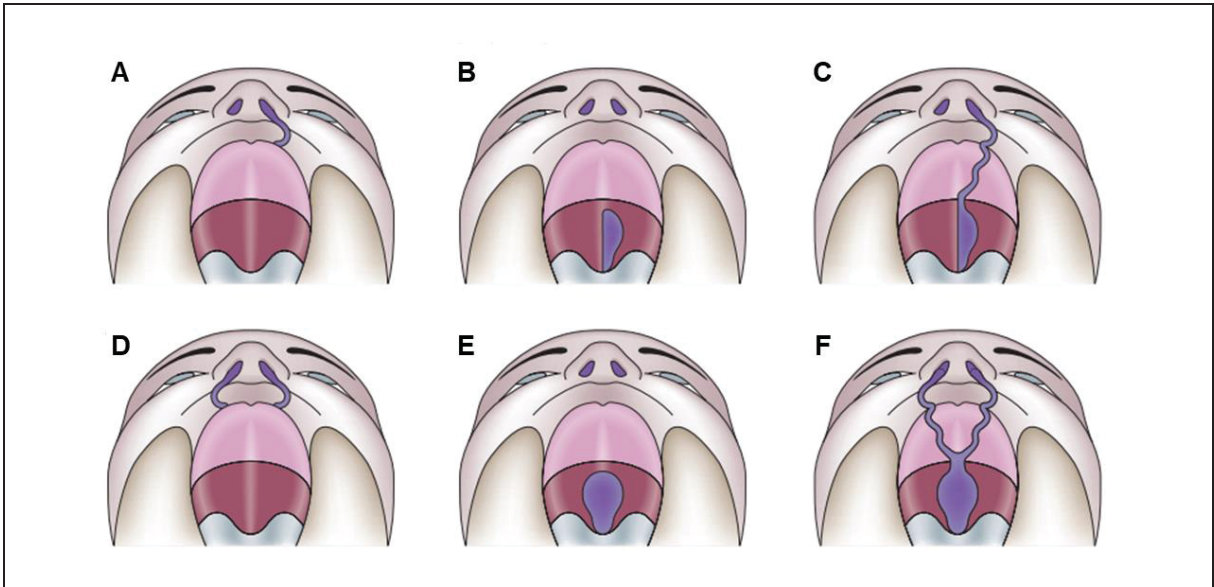


Figura 2 – Tipos de fissuras labiopalatais: A. Fissura labial unilateral; C. Fissura palatal unilateral; D. Fissura labiopalatal unilateral; E. Fissura labial bilateral; F. Fissura palatal bilateral; G. Fissura labiopalatal bilateral. FONTE: DIXON (2011).

As FL resultam da falha na fusão entre os processos nasal mediano e maxilar, enquanto que as FP ocorrem devido à fusão incompleta das cristas palatinas durante a formação do palato secundário (MOSSEY et al., 2009). Embora os palatos primário e secundário apresentem origens embriológicas distintas, as FL e FL+P compartilham o acometimento do palato primário, levando a inclusão desses dois tipos de defeito em um único grupo – fissura labial com ou sem envolvimento de palato (FL/P) (LESLIE; MARAZITA, 2013). Alguns autores sugerem que o envolvimento do palato secundário nesses casos, não resulta de defeitos intrínsecos a ele, mas de anomalias do palato primário (FRASER, 1970; LYNCH; KIMBERLING, 1981; MOSSEY et al., 2009).

A etiologia das FLP é considerada complexa, pois envolve tanto fatores sistêmicos quanto genéticos. Uma série de eventos durante o período pré-natal tem sido associada às FLP, incluindo o uso materno de tabaco (XUAN et al., 2016) e álcool (YIN et al., 2019), deficiência de ácido fólico (JAHANBIN et al., 2018) e zinco (MOSSEY et al., 2009), infecções virais (MOSSEY et al., 2009), hipertermia e exposição à radiação ionizante (DIXON et al., 2011), uso de anticonvulsivantes e corticosteroides pela mãe (MOSSEY et al., 2009). A literatura

reporta alguns genes e *loci* genéticos envolvidos na causa das FLP, como o *IRF6*, *ARHGAP29*, *8q24*, *VAX1*, *PAX 7*, *WNT*, *MSX1* e *BMP* (DIXON et al., 2011; LESLIE; MARAZITA, 2013).

A prevalência usualmente aceita das FLP é de 1:700 nascidos vivos (PANAMONTA et al., 2015), variando de acordo com a etnia e a localização geográfica (MOSSEY; MODELL, 2012). Em estudo realizado pelo IPDTC (*International Perinatal Database of Typical Oral Clefts*) Working Group, foram incluídos dados de 54 registros populacionais de 30 países no período de 5 anos (2000-2005). O levantamento contou com mais de 7,5 milhões de nascimentos, a partir dos quais identificou-se 7704 casos de FLP. A prevalência geral encontrada das FL/P foi de 9,92 a cada 10.000 nascimentos (IPDTC, 2011).

Em uma revisão sistemática, investigou-se a prevalência global das FLP a cada 1.000 nascidos vivos. Observou-se maior prevalência de FLP entre índios americanos (2,62:1.000), seguidos pelos japoneses e chineses (1,73 e 1,56:1.000, respectivamente) e brancos (1,55:1.000). A menor prevalência observada foi entre negros (0,58:1.000) (PANAMONTA et al., 2015).

Em tese, 85% dos casos de FLP são não síndrômicos, e dentre esses, o tipo mais frequente de fissura é a FL+P unilateral (30-35%), seguida pelas FP (25%), FL (20%) e FL+P bilateral (10%) (MOSSEY; MODELL, 2012). No que se refere à lateralidade, as fissuras unilaterais correspondem à aproximadamente 80% dos casos (MOSSEY et al., 2009) e apresentam predileção pelo lado esquerdo (cerca de 60%) (MOSSEY; MODELL, 2012). Em relação ao sexo, a FL/P é mais comum entre homens e a FP entre mulheres (MOSSEY et al., 2009).

As FLP não-síndrômicas são tipicamente consideradas como um traço qualitativo, de modo que os indivíduos sejam divididos em “afetados” e “não afetados”. No entanto, o espectro fenotípico destas anomalias é mais amplo, incluindo uma gama de características subclínicas (DIXON et al., 2011; LESLIE; MARAZITA, 2013). Entre essas, incluem-se as alterações de elementos do complexo dento-facial, como defeitos do músculo orbicular da boca, presença de úvula bífida, insuficiência velofaríngea e anomalias dentárias (AD) (LESLIE; MARAZITA, 2013).

A maior parte dos eventos críticos na formação dos lábios e palatos ocorrem concomitante com o desenvolvimento dentário (KUCHLER et al., 2011). Por volta do 37º dia de VIU, o epitélio da região que dará lugar à futura maxila e mandíbula passa a se proliferar para formar a banda epitelial primária, que posteriormente, dará origem às lâminas dentária e

vestibular. A lâmina dentária se invagina no mesênquima subjacente colonizado por células da crista neural e passa a apresentar, em alguns pontos, atividade mitótica diferenciada, a qual levará à formação de uma série de brotamentos epiteliais que representam o início do desenvolvimento dos germes dos dentes decíduos. O ectomesênquima subjacente passa, então, a apresentar uma discreta condensação de suas células ao redor desses brotamentos, e a partir deste momento, o desenvolvimento dentário prossegue em seus diferentes estágios (KATCHBURIAN; ARANA, 2017; NANJI, 2019).

A odontogênese encontra-se sob controle genético, porém, fatores locais e ambientais podem causar distúrbios nesse processo, provocando alterações no número, tamanho, forma ou estrutura dos dentes (TOWNSEND et al., 2012). Um número expressivo de estudos relata alta prevalência de AD associadas às FLP (AL-KHARBOUSH; AL-BALKHI; AL-MOAMMAR, 2015; CAKAN et al., 2018; LAVÔR et al., 2020; MENEZES et al., 2018; NICHOLLS, 2016). Menezes et al. (2018) observaram que 83,3% dos indivíduos com fissura apresentavam pelo menos uma AD (MENEZES et al., 2018). Nicholls (2016), ao avaliar este mesmo parâmetro, encontrou uma prevalência de 94%, e constatou ainda que 34% de sua amostra possuía mais de uma AD (NICHOLLS, 2016).

Considerando o tipo de fissura, Paranaíba et al. (2013) encontraram que pacientes com FP apresentaram mais anomalias (45,3%) em relação às FL+P (42,9%) e FL (27,3%) (PARANAIBA et al., 2013). Sá e colaboradores (2016) observaram que indivíduos com FP apresentaram 6,27 e 2,94 mais chances de possuir agenesia em relação às FL e FL+P, respectivamente (SA et al., 2016). Os resultados de Nicholls (2016), por sua vez, sugerem que cada tipo de fissura está relacionado à maior frequência de determinadas AD, sendo que uma maior ocorrência de agenesia dentária e hipoplasia foi observada entre as FL+P, reabsorção entre as FP e dentes supranumerários entre as FL (NICHOLLS, 2016).

Ao subdividir as FLP de acordo com a sua lateralidade – uni ou bilateral – alguns estudos sugerem que a severidade das anomalias está associada à gravidade da fissura. Indivíduos com fissuras bilaterais apresentam um maior número de dentes afetados (AL JAMAL; HAZZA'A; RAWASHDEH, 2010; ESLAMI et al., 2013; MANGIONE et al., 2018) e defeitos dentários mais severos (LAVÔR et al., 2020) do que indivíduos com fissuras unilaterais. Outros, porém, relatam que não há diferença na frequência de anomalias em relação à lateralidade da fissura (BARTZELA et al., 2013; QURESHI; BEIRAGHI; LEON-SALAZAR, 2012; RULLO et al., 2015).

Dentre as AD associadas às FLP, a agenesia é a mais frequente, com uma prevalência aproximada de 80% (CAKAN et al., 2018; MANGIONE et al., 2018), sendo o seu risco 5,2 vezes maior entre pacientes com FLP em relação aos sem FLP (CAKAN et al., 2018). Microdontia (AL JAMAL; HAZZA'A; RAWASHDEH, 2010; ESLAMI et al., 2013; MANGIONE et al., 2018), taurodontismo (KUCHLER et al., 2011; MELO FILHO et al., 2015; WECKWERTH et al., 2016), dentes supranumerários (AL JAMAL; HAZZA'A; RAWASHDEH, 2010; NAVAS-APARICIO, 2017) e defeitos de desenvolvimento do esmalte (DDE) (ALLAM et al., 2018; LAVÔR et al., 2020; SHEN; GUO; LI, 2019) também são anomalias observadas em maior prevalência entre indivíduos com FLP em relação àqueles sem FLP.

Esses achados sugerem que o desenvolvimento embriológico do lábio, palato e dentes são controlados por fatores genéticos em comum (DE LIMA et al., 2012). Os genes *MSXI* e *PAX9*, por exemplo, são conhecidos por contribuir tanto para o desenvolvimento dentário, quanto para o craniofacial. Seo e colaboradores (2013) observaram que alterações nestes dois genes estão associados com a agenesia dentária dentro e fora da área da fissura (SEO et al., 2013). Além disso, alguns estudos relatam que muitas das AD observadas em indivíduos afetados pelas FLP, estão presentes em familiares não portadores de fissura, reforçando a provável contribuição genética para a etiologia dessas anomalias (EERENS et al., 2001; KUCHLER et al., 2011; LESLIE; MARAZITA, 2013; SCHROEDER; GREEN, 1975).

Fatores locais também têm sido associados a ocorrência de AD, especialmente na área da fissura (CAKAN et al., 2018; DE LIMA et al., 2012; YEZIORO-RUBINSKY et al., 2020). A presença da fissura é considerada um risco local para as AD, uma vez que a ausência de fusão entre os processos nasal medial e maxilar durante a formação do palato primário pode resultar em deficiências do tecido mesenquimal e do suplemento sanguíneo necessário para a adequada formação dos germes dentários (CAKAN et al., 2018; YEZIORO-RUBINSKY et al., 2020). Além disso, as intervenções cirúrgicas iniciais para correção das FLP ocorrem logo nos primeiros anos de vida, podendo causar traumas locais e, também afetar o desenvolvimento dentário (CAKAN et al., 2018).

A existência de subfenótipos de FLP baseados na simultaneidade de AD e os diferentes tipos dessa malformação tem sido enfatizada na literatura (CAKAN et al., 2018; KUCHLER et al., 2011). Revisões sistemáticas (MARZOUK et al., 2020; TANNURE et al., 2012) sobre as AD associadas às FLP observaram que agenesia, dentes supranumerários, DDE e alterações morfológicas estão significativamente associadas às FLP. No entanto, esses estudos incluíram

em suas análises apenas indivíduos “afetados” ou “não afetados” por fissuras, não levando em consideração os diferentes tipos de FLP.

Assim, diante do exposto, os estudos da associação entre FLP e seus subfenótipos com as AD são fundamentais para melhor compreensão dos eventos genéticos e locais associados à essas alterações. Além disso, podem auxiliar na realização de um diagnóstico mais preciso das necessidades de tratamento de indivíduos afetados pelas FLP, impactando na melhoria dos serviços prestados à essa população. Na literatura, os estudos disponíveis são epidemiológicos em populações específicas e reduzidas, e ao nosso conhecimento, não há até o momento estudo de revisão de literatura com meta-análise que compare as AD entre os fenótipos das FLP.

2 OBJETIVO

Realizar um estudo de revisão sistemática e meta-análise para avaliar a associação entre FLP e AD.

2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Avaliar a associação entre os tipos de FLP (FP e FL/P) e AD.
2. Avaliar a associação entre a lateralidade das fissuras (unilateral ou bilateral) e AD.

3 CAPÍTULO

ANOMALIAS DENTÁRIAS ASSOCIADAS ÀS FISSURAS LABIOPALATAIS NÃO SINDRÔMICAS - REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE*

* Artigo formatado conforme as normas do periódico *Community Dentistry and Oral Epidemiology*

Resumo

Objetivo: Avaliar as anomalias dentárias (AD) associadas à presença, aos tipos e lateralidade das fissuras labiopalatais (FLP).

Métodos: Para esta revisão sistemática, a estratégia de busca foi realizada nas bases *PubMed*, *Scopus*, *Web of Science*, *Chochrane Library*, LILACS, BBO e na literatura cinzenta. Foram selecionados estudos observacionais que avaliassem AD associadas às FLP. O risco de viés foi analisado pela *Newcastle-Ottawa Scale*. Para a meta-análise de modelo randômico, considerou-se a presença de AD em relação à presença ou ausência de FLP, ao tipo de FLP (fissura palatal-FP e fissura labial com ou sem envolvimento de palato-FL/P) e à lateralidade (unilateral e bilateral). Utilizou-se o GRADEpro para avaliação da certeza da evidência.

Resultados: 4152 estudos foram identificados, oitenta e nove (89) foram incluídos na revisão e 34 na meta-análise. O risco de viés foi moderado e alto na maioria dos estudos (n= 85). Observou-se associação significativa entre agenesia dentária (OR=25,39; IC95% 5,15-125,14), dentes supranumerários (OR=5,36; IC95% 1,58-18,22), defeitos de desenvolvimento do esmalte (DDE) (OR=3,15; IC95% 1,28-7,80), microdontia (OR=15,57; IC95% 1,06-228,51) e taurodontismo (OR=1,74; IC95% 1,06-2,86) com a presença de FLP. Considerando o tipo de fissura, indivíduos com FP apresentaram menor frequência de dentes supranumerários (OR=0,21; IC95% 0,07-0,66), dentes conoides (OR=0,31; IC95% 0,12-0,80) e outras alterações morfológicas (OR=0,13; IC95% 0,04-0,45) em relação aos indivíduos com FL±P. No que diz respeito à lateralidade das FLP, nenhuma AD foi significativamente associada ($p>0,05$). A certeza da evidência variou entre baixa e muito baixa.

Conclusão: Indivíduos com FLP apresentaram maior frequência de AD em relação aos indivíduos sem FLP. Indivíduos com FP apresentaram menor frequência de AD se comparados àqueles com FL/P. Não houve diferença significativa na frequência de AD entre as fissuras bilaterais ou unilaterais. Sugere-se que futuros estudos considerem a abordagem multicêntrica para ampliar os tamanhos amostrais, e aspectos metodológicos mais rigorosos.

PALAVRAS-CHAVE

Anomalias Dentárias. Fenda Labial. Fissura Palatina. Revisão Sistemática. Meta-análise.

1 INTRODUÇÃO

As fissuras labiopalatais (FLP) são consideradas as malformações congênitas mais comuns da região craniofacial,¹ com a prevalência aproximada de um a cada 700 nascidos vivos.² Fenotipicamente, essas alterações são divididas em fissura labial (FL), fissura labial e palatal (FL+P) e fissura palatal (FP).^{3, 4} Devido aos fatores embriológicos em comum, historicamente, as FL e FL+P têm sido incluídas em um único grupo – fissura labial com ou sem envolvimento de palato (FL/P).^{5, 6} No que se refere à lateralidade, essas malformações podem ser unilaterais ou bilaterais.⁷

Aproximadamente 85% dos casos totais de FLP são considerados não síndrômicos⁶ e, dentre esses, metade apresenta outras anomalias associadas, no entanto, essas não estão bem definidas. Têm sido reportadas alterações do complexo dento-facial, como defeitos do músculo orbicular da boca, presença de úvula bífida, insuficiência velofaríngea e anomalias dentárias (AD)⁶ entre indivíduos com FLP. Tais características subclínicas não são consideradas no diagnóstico de indivíduos acometidos pelas FLP, de modo que esses sejam comumente divididos em “afetados” e “não afetados.”^{5, 8}

Um número expressivo de estudos⁹⁻¹⁶ foi realizado visando avaliar as AD associadas às FLP e observou alta prevalência dessas alterações (40 a 100%)^{17, 18} entre indivíduos com fissura quando comparados aos sem fissura. Dentre as AD observadas destacam-se a agenesia dentária,^{9,18} dentes supranumerários,^{19,20} microdontia,^{18,19,} ²¹taurodontismo^{11, 22, 23} e defeitos de desenvolvimento do esmalte (DDE).^{12, 24}

Além da avaliação da prevalência de AD entre indivíduos com FLP, investiga-se também a distribuição dessas anomalias entre os diferentes fenótipos das fissuras,⁹ no entanto, as informações disponíveis são controversas. Alguns autores^{12, 18, 19, 21} reportam que a severidade das AD está diretamente relacionada à gravidade e extensão da FLP, de modo que essas seriam mais comuns entre indivíduos com FL+P¹⁰ e com fissuras bilaterais.^{16, 18, 25} Em contrapartida, outros relatam que não há diferença na frequência de anomalias em relação ao fenótipo da fissura,²⁶⁻²⁸ ou ainda, que cada um dos fenótipos está relacionado à maior frequência de determinadas AD.¹⁵

A ocorrência das AD entre indivíduos com FLP pode resultar de fatores locais, como o próprio defeito da fissura, o qual pode causar deficiências do tecido mesenquimal e do suplemento sanguíneo necessário para a formação adequada dos germes dentários, ou de traumas decorrentes de intervenções cirúrgicas que são realizadas já nos primeiros

anos de vida.^{10, 16} Alguns estudos, sugerem ainda, que o desenvolvimento dos lábios, palato e dentes são controlados por fatores genéticos em comum, o que poderia explicar a associação dessas condições.^{11, 29} Neste sentido, múltiplos estudos têm sido realizados visando identificar subfenótipos de fissuras baseados na coexistência de AD,^{9, 11-13} de modo a utilizar tal associação como uma ferramenta adicional na identificação do envolvimento genético na etiologia das FLP.¹³

Do ponto de vista clínico, sabe-se que pacientes com anomalias craniofaciais necessitam de uma atenção odontológica integral, incluindo um acompanhamento multidisciplinar.^{30, 31} A presença de AD torna o tratamento desses pacientes ainda mais complexo, uma vez que procedimentos adicionais, sejam eles restauradores, protéticos, cirúrgicos ou ortodônticos se tornam necessários. Além disso, as AD podem favorecer piores desfechos em saúde oral, dado que algumas dessas, como dentes supranumerários e DDE, por exemplo, podem dificultar a higienização,^{31, 32} resultando em um maior acúmulo de biofilme e conseqüente desenvolvimento de lesões de cárie e gengivite.

A análise aprofundada sobre a relação entre FLP e AD pode auxiliar na melhor compreensão dos eventos genéticos e locais associados à ambas alterações. Ademais, pode contribuir para a otimização do diagnóstico das necessidades de tratamento de indivíduos afetados, impactando na melhoria dos serviços prestados, bem como na estimativa de custos do tratamento desta população. Embora a literatura apresente muitos estudos que investiguem as AD associadas às FLP, existem ainda controvérsias em relação ao tema, especialmente no que se refere aos diferentes fenótipos de fissura. Sendo assim, o objetivo deste estudo de revisão sistemática foi avaliar as AD associadas à presença, aos tipos e à lateralidade das FLP.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 PROTOCOLO E REGISTRO

Este estudo foi registrado na base internacional de registros de protocolos de revisões sistemáticas PROSPERO³³, sob número de registro CRD42020184185 e reportado de acordo com a proposta MOOSE³⁴. Sua condução se deu entre julho de 2020 a abril de 2021.

2.2 FONTES DE INFORMAÇÃO E ESTRATÉGIA DE BUSCA

A formulação da pergunta de pesquisa se deu conforme o acrônimo PECO (P para paciente ou problema; E para exposição; C para Controle; O para *outcome*, ou, desfecho - em português –, no qual definiu-se: Problema como AD; Exposição como FLP; Controle como indivíduos sem FLP; e *Outcome* como AD associadas às FLP.

A estratégia de busca foi desenvolvida e adaptada para as seguintes bases de dados: *PubMed*, *Scopus*, *Web of Science*, *Cochrane Library*, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Bibliografia Brasileira de Odontologia (BBO). A busca foi realizada por dois pesquisadores (GFS e JFS) entre 19 e 21 de maio de 2020.

Foram definidos o vocabulário controlado – *MeSH terms* - e os termos livres a partir dos conceitos “problema” (AD) e exposição (FLP) da pergunta de pesquisa. O vocabulário controlado relacionado ao problema incluiu “*tooth abnormalities*”, “*tooth, supernumerary*”, “*tooth, impacted*”, “*dentes fusionados*”, “*anodontia*”, “*tooth eruption, ectopic*”, “*hypercementosis*”, “*dental enamel hypoplasia*”, “*fluorosis dental*” e “*taurodontism*”, e os termos livres incluíram “*dental anomalies*”, “*microdontia*”, “*tooth malposition*”, “*tooth transposition*”, “*tooth rotation*”, “*tooth agenesis*”, “*hypodontia*”, “*rotated tooth*”, “*dilaceration*”, “*developmental defects of enamel*”, “*hypoplasia*”, “*developmental dental defects*”, “*enamel hypomineralization*”, “*molar incisor hypomineralization*” e “*mih*”. Para a exposição, os *Mesh terms* utilizados foram “*cleft lip*” e “*cleft palate*”, e os termos livres “*cleft lip palate*”, “*oral cleft*”, “*orofacial cleft*”, “*clp*”, “*nsclp*”, “*nonsyndromic cleft*” e “*non syndromic oral cleft*”.

O conjunto de termos para cada um dos conceitos foi combinado com o operador booleano “OR”. Os conceitos foram combinados entre si com o operador booleano “AND”. Não se estabeleceu restrição de língua ou tempo de publicação. A estratégia de busca encontra-se detalhada no Apêndice 1.

A pesquisa na literatura cinzenta foi realizada nas bases de dados Google Acadêmico e *Open Grey*. Teses e dissertações foram buscadas no Catálogo de Teses e Dissertações CAPES, na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da Universidade Federal do Paraná (UFPR) e na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da Universidade de São Paulo (USP). Ademais, foram analisados resumos da Associação

Internacional de Pesquisa Odontológica (IADR) e de suas divisões regionais (1990-2020).

2.3 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Os critérios de elegibilidade compreenderam o tipo de estudo, participantes, exposição e desfecho.

Foram incluídos estudos observacionais do tipo coorte, transversal e caso-controle que avaliassem a associação entre: a presença ou ausência de FLP e AD, os tipos de FLP e AD, e a lateralidade das FLP e AD. Incluiu-se estudos com indivíduos de todas as faixas etárias e tipos de dentição (decídua, mista ou permanente).

As AD consideradas foram agenesia, DDE, dente conoide, dilaceração radicular, displasia dentinária, fusão, geminação, hipoplasia, do esmalte, macrodontia, microdontia, dentes supranumerários e taurodontismo.

Em relação aos critérios de exclusão, não foram incluídos ensaios clínicos, cartas editoriais, estudos piloto, relatos de caso, revisões de literatura, estudos *in vitro*, experimentos em animais e séries de casos. Além disso, excluiu-se estudos que incluíram indivíduos com FLP associadas a síndromes. Estudos que avaliaram apenas a ocorrência de anomalias de erupção (anquilose dentária, erupção ectópica e impactação dentária) também foram excluídos.

2.4 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

As referências identificadas por meio da estratégia de busca foram exportadas para o *software* gerenciador de referências EndNote X9® (Clarivate Analytics). Primeiramente, os estudos duplicados foram identificados e removidos. Em seguida, dois pesquisadores treinados e independentes (GFS e JFS) realizaram a seleção dos estudos em dois passos: análise dos títulos e resumos e análise dos textos completos.

2.5 PROCESSO DE COLETA DE DADOS

Os dados dos estudos foram coletados utilizando-se uma ficha de extração de dados previamente estruturada contendo informações sobre a autoria, ano de publicação, desenho de estudo, país, número de participantes total, tipo de fissura avaliado, número de participantes por grupo, porcentagem de participantes do sexo masculino, idade média dos participantes, local de recrutamento, método de obtenção dos dados, calibração dos examinadores, critérios de exclusão, pareamento e frequência das anomalias avaliadas.

2.6 AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS

O risco de viés dos estudos foi analisado por meio da *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS)³⁵ para estudos caso-controle e coorte. Para estudos transversais, utilizou-se a NOS adaptada^{35, 36}. A escala é composta por 8 itens divididos em três domínios: seleção (4 itens), comparabilidade (1 item) e exposição para estudos caso-controle ou desfecho para estudos coorte e transversais (3 itens). Um sistema de estrelas é utilizado para avaliar a qualidade do estudo, de modo que cada um dos itens dos domínios seleção e exposição/desfecho possa contabilizar uma estrela, e o item do domínio comparabilidade possa contabilizar até duas estrelas. A pontuação total da escala pode variar de 0 a 9 estrelas.³⁷ Com base na pontuação atribuída, os estudos foram classificados como alto risco de viés (0 a 4 pontos), moderado risco de viés (5 a 6 pontos) e baixo risco de viés (≥ 7 pontos). Essa etapa foi realizada por dois examinadores independentes (GFS e JFS) e, em caso de discrepâncias, estabeleceu-se um consenso.

2.7 MEDIDAS DE SUMARIZAÇÃO, SÍNTESE DOS RESULTADOS E META-ANÁLISE

Para a meta-análise foram consideradas as frequências de indivíduos com AD em relação às FLP. Estudos que computaram apenas o número de dentes afetados por anomalias ou que avaliaram a ocorrência de anomalias de acordo com o grupo de dente afetado não foram incluídos. Foram incluídos na meta-análise estudos classificados como moderado e baixo risco de viés (≥ 5 estrelas).

As frequências de indivíduos com AD foram computadas como eventos. Comparações foram realizadas considerando as seguintes exposições e/ou fenótipos:

presença e ausência de FLP, tipos de fissura (FL/P X FP) e a lateralidade das fissuras (fissura unilateral X fissura bilateral).

Os desfechos foram analisados como variáveis dicotômicas (presença ou ausência de AD) pelo método Mantel-Haenszel. O modelo de análise utilizado foi o de efeitos randômicos, visto que os estudos incluídos foram conduzidos em condições e amostras distintas entre si.³⁸ A *odds ratio* (OR) para associação entre as AD e FLP e o intervalo de confiança de 95% (IC95%) foram calculados.

A heterogeneidade entre os estudos foi analisada através do teste de inconsistência de Higgins (I^2), que indica a porcentagem de variação entre os estudos da meta-análise. Segundo o *Cochrane Handbook* (2021),³⁹ valores entre 0 e 30% indicam heterogeneidade não importante, entre 31 e 50% heterogeneidade moderada, entre 51 a 75% heterogeneidade substancial e acima de 75% heterogeneidade considerável.³⁹ Nas meta-análises em que se observou heterogeneidade substancial e considerável, realizou-se teste de sensibilidade a fim de verificar a influência de cada estudo na estimativa do efeito e heterogeneidade.

As análises foram realizadas utilizando-se o *software Review Manager 5.4.1* (RevMan 5.4.1, Cochrane Collaboration, 2020).

2.8 ANÁLISE DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA (GRADE)

A certeza da evidência para cada desfecho entre os estudos foi analisada utilizando o sistema GRADE (*Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)^{39, 40} através da ferramenta online GRADEpro/GDT (<https://gdt.gradepro.org/app>).⁴¹ Para estudos observacionais, o GRADE conta com oito domínios: risco de viés, inconsistência, evidência indireta, imprecisão, viés de publicação, efeito de grande magnitude, efeito dose-resposta e avaliação do efeito de confundidores.

Com base em seus domínios, o GRADE categoriza a certeza da evidência em quatro níveis de certeza: alta, moderada, baixa e muito baixa. Cada um destes níveis sugere a confiabilidade da estimativa do efeito, sendo assim, o nível de certeza alta sugere que seja pouco provável que futuras pesquisas alterem a confiança na estimativa do efeito; o de certeza moderada, que é provável que futuras pesquisas tenham um impacto importante na estimativa do efeito, podendo até mesmo alterá-la; o nível de certeza baixa, que é muito provável que futuras pesquisas tenham um impacto importante na estimativa

do efeito, potencialmente alterando-a; e o nível muito baixo, que a estimativa do efeito é incerta.⁴⁰

3 RESULTADOS

3.1 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Foram identificados 4152 estudos através das principais bases de dados e literatura cinzenta. Após a remoção das duplicatas, permaneceram 2716 estudos. Posteriormente à avaliação dos títulos e resumos, noventa e dois estudos foram considerados elegíveis para leitura completa.

Três estudos foram excluídos devido a inclusão de indivíduos cuja FLP apresentava-se associada a alguma síndrome,⁴²⁻⁴⁴ restando 89 estudos. O processo completo de identificação e seleção dos estudos encontra-se ilustrado na Figura 1.

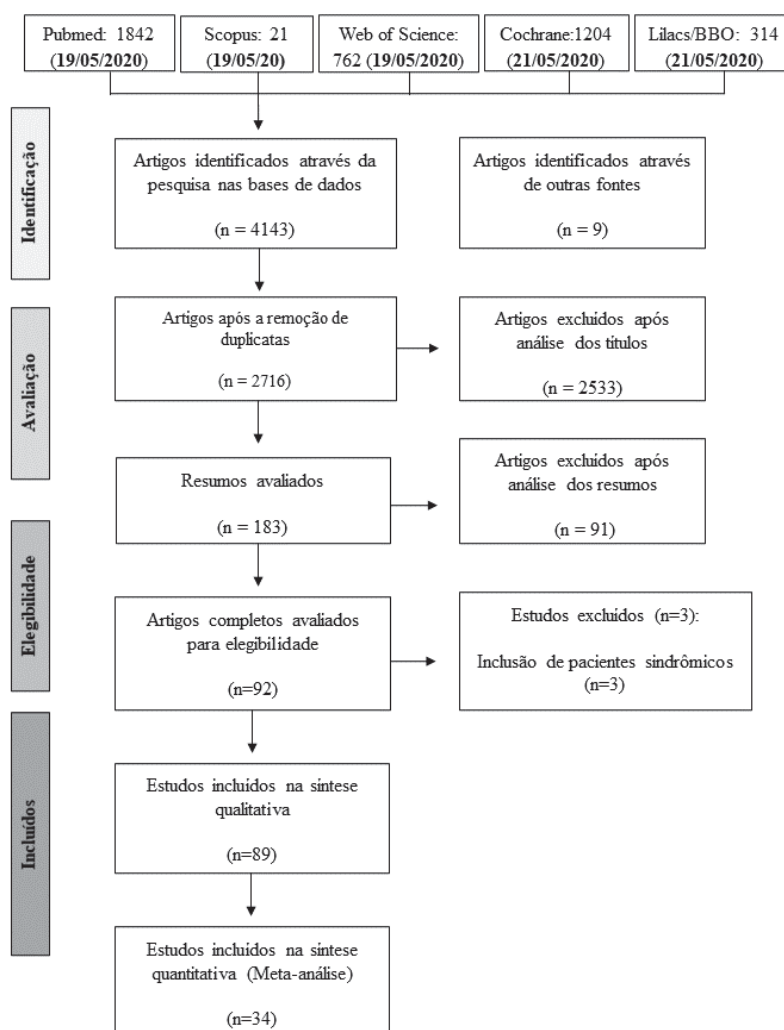


Figura 1 – Fluxo de seleção dos estudos.

3.2 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

Sessenta e quatro estudos são do tipo coorte retrospectivo,^{9, 11, 14-16, 18-23, 25-29, 45-92}, vinte e dois são do tipo transversal^{12, 13, 17, 24, 93-110} e três são caso-controle.^{10, 111, 112} Os estudos foram conduzidos em 36 países diferentes, sendo que o Brasil apresentou o maior número de estudos (n=27).^{11-13, 17, 22, 23, 54-56, 63, 65, 66, 69, 71, 78, 79, 82, 88, 89, 95, 98, 99, 103, 104, 106, 108, 109} Os demais estudos foram realizados na Itália, Estados Unidos da América (EUA),^{14, 17, 27, 60, 61, 83, 84} Polônia,^{67, 73, 74, 85, 86} China,^{24, 62, 92} Colômbia,^{16, 77, 101} Finlândia,^{25, 57, 76} Irã,^{21, 58, 59} Turquia,^{9, 47, 53} Bélgica,^{96, 97} França,^{18, 110} Alemanha,^{105, 112} Índia,^{102, 111} Israel,^{45, 46} Nova Zelândia,^{26, 50} Suécia,^{72, 107} Arábia Saudita,⁴⁸ Austrália,¹⁵ Chile,⁵³ Coreia do Sul,⁴⁹ Costa Rica,⁷³ Hungria,⁵¹ Inglaterra,⁸⁶ Japão,⁶⁸ Jordânia,¹⁹ Malásia,⁹³ México,⁹¹ Noruega,⁸⁰ Romênia,⁷⁴ Singapura⁸⁷ e Sri Lanka.⁹⁴ Um dos estudos foi conduzido em 6 países (EUA, Guatemala, Hungria, Argentina e Filipinas), contando com uma amostra multicêntrica internacional.¹⁰

A idade dos participantes dos estudos variou entre 0^{27, 56} e 94 anos.¹³ A porcentagem de participantes do sexo masculino foi de 39%⁸² a 79,9%.⁷² Os estudos com menor e maior população, incluíram 17⁴⁶ e 3811¹⁰ indivíduos, respectivamente.

Vinte e um estudos avaliaram a ocorrência de AD entre indivíduos com e sem FLP,^{9, 10, 16, 22-24, 29, 52, 55, 60, 75, 81, 93, 94, 96, 97, 102, 107, 108, 111, 112} trinta e dois entre os tipos de fissura^{11-15, 17, 18, 20, 28, 45, 56-59, 61, 63, 66-71, 73, 74, 79, 80, 83, 84, 92, 100, 103, 110} e dezessete em relação à lateralidade do defeito.^{19, 21, 27, 47, 48, 51, 53, 62, 64, 65, 77, 90, 91, 98, 104, 106, 109} Dez estudos incluíram apenas fissuras unilaterais^{26, 49, 72, 78, 85, 87, 99} ou bilaterais,^{50, 88} seis somente fissura pré-forame^{46, 86, 95} ou pós-forame,^{25, 54, 76, 82} um não dividiu os indivíduos em grupos¹⁰¹ e dois não reportaram o tipo de fissura avaliado.^{89, 105}

Maior parte dos pacientes dos estudos incluídos foram recrutados em hospitais (n=38),^{10, 11, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 45, 48, 50-52, 54-56, 59, 64, 67-71, 75, 78, 79, 83, 84, 86, 90, 92, 95, 103, 106, 108-110} universidades (n=24)^{14-16, 28, 47, 49, 53, 60, 62, 63, 65, 73, 81, 82, 85, 91, 93, 94, 96-98, 100, 101, 104, 105} e centros especializados no atendimento de pacientes com FLP (n=15).^{12, 17, 18, 22, 26, 57, 72, 76, 80, 87-89, 99, 111, 112} Os demais locais de recrutamento foram serviços médicos e odontológicos,^{9, 13, 58, 61, 66, 74, 107} museu,²⁴ instituto de pesquisa⁴⁶ e fundação.¹⁰² Apenas um estudo não reportou o local de recrutamento.⁷⁷

Os principais métodos de obtenção de dados entre os estudos incluíram o uso de radiografias,^{9, 17, 19, 26, 29, 45-51, 54, 55, 96 11-16, 18, 21, 23, 27, 28, 56-59, 63-67, 69, 71, 75-84, 88, 90-92, 100, 108-110} e prontuários.^{9, 11-13, 15, 16, 18, 21-23, 26-29, 45-48, 50, 51, 53, 54, 56, 58, 59, 62-75, 77, 79-84, 87, 89, 90, 96, 109} Apenas 24 estudos realizaram exame clínico.^{10, 12, 13, 17, 24, 68, 93, 94, 96, 98-112}

As anomalias avaliadas em um maior número de estudos foram agenesia dentária^{9-11, 13-19, 21, 25-29, 45-48, 50-58, 60-67, 69-72, 76-90, 92, 93, 95, 97, 100-102, 108-110}, dentes supranumerários^{9-11, 13-15, 17-21, 25, 27-29, 46-48, 52-54, 56-63, 65, 66, 68-74, 77-82, 84, 87, 88, 90-92, 94, 95, 100-102, 108, 109} e microdontia.^{9, 10, 13-16, 18, 19, 28, 29, 46-48, 53, 62, 65, 69, 71, 77, 80, 87, 90, 95, 101, 108} Alguns estudos agruparam anomalias como hipoplasia do esmalte, DDE, taurodontismo, geminação, fusão, microdontia, macrodontia e dente conoide como anomalias estruturais ou morfológicas.^{65, 70, 73, 80}

Apenas 12 estudos reportaram a calibração dos examinadores para avaliação das AD.^{10, 29, 48, 50, 62, 71, 77, 79, 82, 88, 95, 107, 111} Trinta e um estudos não apresentaram critérios de elegibilidade bem determinados^{14, 15, 24, 26, 27, 47, 49, 53, 56, 57, 60, 69, 72-75, 77, 82, 88, 90, 93, 96, 102, 104, 105, 107-109, 112}. As características dos 89 estudos elegíveis encontram-se expressas na Tabela 1.

Tabela 1 – Características dos estudos selecionados.

Identificação do estudo	Desenho do estudo	País	Idade dos participantes [média±DP]	Número de indivíduos do sexo masculino (%)	Número de participantes total	Grupos e número de participantes (n)	Recrutamento	Métodos de obtenção dos dados	Anomalias avaliadas
Abd et al. 2004 ⁹³	Transversal	Malásia	3-12 anos [NR]	53,11%	207	Com fissura (98) Sem fissura (109)	Clínica odontológica	Exame clínico	Agenesia dentária
Aizenbud et al. 2005 ⁴⁵	Coorte retrospectivo	Israel	[1,2,3] anos	56,4%	179	FL (38) FP (21) FL+P (120)	Centro médico	Prontuários; radiografias panorâmica, oclusal e periapical; fotografias	Agenesia dentária
Aizenbud et al. 2011 ⁴⁶	Coorte retrospectivo	Israel	9-13 anos [10,4±2,1]	47,4%	17	FL (17)	Universidade	Prontuários; radiografia panorâmica; fotografias intraorais; modelos de gesso	Dente supranumerário, agenesia dentária, geminação, cúspide em garra, microdontia e macrodontia
Akcam et al. 2010 ⁴⁷	Coorte retrospectivo	Turquia	12-30 anos [14 ± 5]	54,5%	122	FLPU (77) FLPB (35) FP (10)	Universidade	Prontuários; radiografias panorâmica, oclusal e periapical; modelos de gesso; fotografias intraorais	Agenesia dentária, <i>dens invaginatus</i> , <i>dens evaginatus</i> , taurodontismo, cálculo pulpar, microdontia, dilatação, hipoplasia do esmalte, raízes curtas e dente supranumerário
Al Jamal, Hazza'a e Rawashdeh 2010 ¹⁹	Coorte retrospectivo	Jordânia	4-31 anos [11,5 ± 5,6]	53,8%	78	FLPU (48) FLPB (30)	Universidade	Radiografias panorâmica e periapical	Agenesia dentária, dente supranumerário, microdontia, dilatação e hipoplasia do esmalte
Al-Kharboush, Al-Balkhi e Al-Moammar 2015 ⁴⁸	Coorte retrospectivo	Arábia Saudita	6-30 anos [NR]	66,3%	184	FLPU (115) FLPB (69)	Hospital universitário	Prontuários; radiografias panorâmica e oclusal; modelos de gesso	Agenesia dentária, dente supranumerário, macrodontia e microdontia
Amaratunga 1987 ⁹⁴	Transversal	Sri Lanka	<5 e >8 anos [NR]	57,9%	884	Com fissura (479) Sem fissura (405)	Hospital	Exame clínico	Hipoplasia do esmalte

Abreviaturas: FL – Fissura labial; FP – Fissura palatal; FL+P – Fissura labial e palatal; FLPU – Fissura labiopalatal unilateral; FLPB – Fissura labiopalatal bilateral; FLU – Fissura labial unilateral; FLPUd – Fissura labiopalatal unilateral direita; FLPUe – Fissura labiopalatal unilateral esquerda; FLB – Fissura labial bilateral; NR – Não reportado; DP- Desvio padrão.

Tabela 1 – Características dos estudos selecionados.

Identificação do estudo	Desenho do estudo	País	Idade dos participantes [média±DP]	Número de indivíduos do sexo masculino (%)	Número de participantes total	Grupos e número de participantes (n)	Recrutamento	Métodos de obtenção dos dados	Anomalias avaliadas
Baek e Kim 2007 ⁴⁹	Coorte retrospectivo	Coreia do Sul	6-13 anos [10,1]	67,7%	294	FLU (90) FLPU (204)	Hospital universitário	Modelos de diagnóstico; ortopantomografia; radiografias oclusal e periapical; fotografias intraorais	Agensia de incisivos laterais e segundos pré-molares superiores
Bartzela et al. 2010 ⁵⁰	Coorte retrospectivo	Nova Zelândia	10,5-13,5 anos [12,4]	71,7%	240	FLPB (240)	Centro de fissuras	Prontuários; radiografia panorâmica	Agensia dentária
Bartzela et al. 2013 ²⁶	Coorte retrospectivo	Nova Zelândia	NR	77,8%	115	FLPUD (30) FLPUE (85)	Centro de fissuras	Prontuários; radiografia panorâmica	Agensia dentária
Berniczey-Roykó et al. 2016 ⁵¹	Coorte retrospectivo	Hungria	6-22 anos [13]	56%	150	FLPU (120) FLPB (30)	Hospital	Prontuários; radiografia panorâmica	Agensia dentária
Bezerra, Pinho e Da Silva 2017 ⁹⁵	Transversal	Brasil	[17,8±6,6] anos	45%	20	FL (20)	Hospital universitário	Tomografia computadorizada de feixe cônico	Agensia dentária, dente supranumerário e microdontia
Cakan et al. 2018 ⁹	Coorte retrospectivo	Turquia	[14±6,4] anos	47,6%	338	Com fissura (88) Sem fissura (250)	Centro de fissuras	Prontuários; radiografia panorâmica; modelos de gesso; fotografias intraorais	Agensia dentária, dente supranumerário, microdontia e macrodontia
Camporesi et al. 2010 ⁹⁶	Transversal	Itália	[10] anos	49,7%	1156	Com fissura (156) Sem fissura (1000)	Universidade	Exame clínico; prontuários; radiografia panorâmica; modelos de gesso; fotografias intraorais	Agensia de incisivo lateral e segundo pré-molar, incisivos supranumerários, anomalias morfológicas e hipoplasia do esmalte em incisivos
Carpentier et al. 2011 ⁵²	Coorte retrospectivo	Bélgica	[13,6±2,6] anos	62,6%	304	Com fissural (105) Sem fissural (18)	Hospital universitário, centro médico e	Fotografias clínicas	DDE em pré-molares

Abreviaturas: FL – Fissura labial; FP – Fissura palatal; FL+P – Fissura labial e palatal; FLPU – Fissura labiopalatal unilateral; FLPB – Fissura labiopalatal bilateral; FLU – Fissura labial unilateral; FLPUD – Fissura labiopalatal unilateral esquerda; FLPUE – Fissura labiopalatal unilateral direita; FLPUE – Fissura labiopalatal unilateral esquerda; FLB – Fissura labial bilateral; NR – Não reportado; DP- Desvio padrão.

Tabela 1 – Características dos estudos selecionados.

Identificação do estudo	Desenho do estudo	País	Idade dos participantes [média±DP]	Número de indivíduos do sexo masculino (%)	Número de participantes total	Grupos e número de participantes (n)	Recrutamento	Métodos de obtenção dos dados	Anomalias avaliadas
Celikoglu et al. 2015 ⁵³	Coorte retrospectivo	Turquia	[13,8±3,1] anos	66%	50	Com fissura (64) Sem fissura (117)	clínica de ortodontia	Prontuários; tomografia computadorizada de feixe cônico; modelos de gesso; fotografias intraorais	Agensia dentária, microdontia de incisivo lateral, dente supranumerário
Chopra et al. 2014 ¹¹¹	Caso-controle	Índia	[57±8] meses	59%	96	Com fissura (48) Sem fissura (48)	Hospital	Exame clínico	DDE
Costa et al. 2012 ¹⁷	Transversal	Brasil	[13,3] anos	57,9%	76	FP (8) FL+P (68)	Associação odontológica	Exame clínico; radiografias panorâmica e periapical	Agensia dentária, dente supranumerário, dente conoide, geminação
Da Silva, Costa e Carrara 2008 ⁵⁴	Coorte retrospectivo	Brasil	[13,8] anos	53,3%	150	FLB completa (79) FLB incompleta (71)	Hospital	Prontuários; radiografia panorâmica	Agensia dentária e dente supranumerário
De Lima et al. 2012 ²⁹	Coorte retrospectivo	Brasil	[9,4±2,7] anos	53,4%	642	FL (60) FP (67) FL+P (194) Sem fissura (321)	Hospital e universidade	Prontuários; radiografias panorâmica e periapical; modelos de gesso; fotografias intraorais	Agensia dentária, dente supranumerário, microdontia e taurodontismo
De Stefani et al. 2019 ⁵⁵	Coorte retrospectivo	Itália	[10,5±2,6] anos	55,1%	1233	Com fissura (233) Sem fissura (1000)	Hospital e universidade	Radiografia panorâmica	Agensia dentária
Eerens et al. 2001 ⁹⁷	Transversal	Bélgica	4-14 anos [8,3]	53,2%	357	Com fissura (54)	Hospital universitário	Ortopantomografia	Agensia dentária

Abreviaturas: FL – Fissura labial; FP – Fissura palatal; FL+P – Fissura labial e palatal; FLPU – Fissura labiopalatal unilateral; FLPB – Fissura labiopalatal bilateral; FLU – Fissura labial unilateral; FLPUd – Fissura labiopalatal unilateral esquerda; FLB – Fissura labial bilateral; NR – Não reportado; DP- Desvio padrão.

Tabela 1 – Características dos estudos selecionados.

Identificação do estudo	Desenho do estudo	País	Idade dos participantes [média±DP]	Número de indivíduos do sexo masculino (%)	Número de participantes total	Grupos e número de participantes (n)	Recrutamento	Métodos de obtenção dos dados	Anomalias avaliadas
Eslami et al. 2013 ²¹	Coorte retrospectivo	Irã	[15,3] anos	56,0%	91	Irmãos sem fissura (63) Grupo controle (250)	Universidade	Prontuários; radiografias panorâmica e periapical; modelos de gesso; fotografias intra- e extraorais	Agnesia dentária, dente supranumerário e dente conoide
Franco de Carvalho e Tavano 2008 ⁵⁶	Coorte retrospectivo	Brasil	0-15 anos [NR]	56,4%	172	FL (46) FP (28) FL+P (98)	Universidade	Prontuários; radiografias panorâmica e periapical	Agnesia dentária
Galante et al., 2005 ⁹⁸	Transversal	Brasil	3-10 anos [NR]	61,9%	312	FLPU (212) FLPB (100)	Hospital	Exame clínico	Hipoplasia do esmalte em caninos decíduos
Gomes, Neves e Gomide 2009 ⁹⁹	Transversal	Brasil	12-36 meses [NR]	58,4%	101	FLPU (101)	Hospital universitário	Exame clínico	DDE em incisivos centrais superiores
Gutiérrez e Rivera 2014 ¹⁰⁰	Transversal	Chile	2 -12 anos [6,2]	52,1%	71	FL (5) FP (7) FL+P (59)	Hospital	Exame clínico; radiografias panorâmica, oclusal e periapical	Anomalias de número
Haataja Haavikko e Ranta 1971 ⁵⁷	Coorte retrospectivo	Finlândia	5-12 anos [8ª62 2m]	55,3%	284	FL (14) FP (98) FL+P (172)	Hospital	Radiografias	Agnesia dentária e dente supranumerário
Heliövaara, Ranta e Rautio 2004 ²⁵	Coorte retrospectivo	Finlândia	[8,2] anos	47,9%	73	FP (73)	Hospital	Ortopantomografia	Agnesia dentária, incisivo lateral conoide e dente supranumerário
Howe et al. 2015 ¹⁰	Caso-controle	Internacional (multicêntrico)	1-79 anos [22,5]	45,8%	3811	Com fissura (660)	NR	Exame clínico; fotografias intraorais; questionários	Agnesia, dentes supranumerários, hipoplasia e microdontia

Abreviaturas: FL – Fissura labial; FP – Fissura palatal; FL+P – Fissura labial e palatal; FLPU – Fissura labiopalatal unilateral; FLPB – Fissura labiopalatal bilateral; FLU – Fissura labial unilateral; FLPUd – Fissura labiopalatal unilateral esquerda; FLB – Fissura labial bilateral; NR – Não reportado; DP- Desvio padrão.

Tabela 1 – Características dos estudos selecionados.

Identificação do estudo	Desenho do estudo	País	Idade dos participantes [média±DP]	Número de indivíduos do sexo masculino (%)	Número de participantes total	Grupos e número de participantes (n)	Recrutamento	Métodos de obtenção dos dados	Anomalias avaliadas
Hurtado et al. 2008 ¹⁰¹						Parentes sem fissura (1922) Controles (1228)			
Hurtado et al. 2008 ¹⁰¹	Transversal	Colômbia	3-4 anos [NR]	53,3%	30	FLP	Fundação	Exame clínico e histórico médico	Agensia dentária, dente supranumerário, dente conoide, dentes fusionados, macrodontia e microdontia
Jamilian et al. 2015a ⁵⁸	Coorte retrospectivo	Irã	[12,5±4] anos	65,2%	201	FL (44) FP (9) FL+P (148)	Universidade	Prontuários; cefalograma lateral; ortopantomografia; radiografias panorâmicas e periapical; fotografias	Agensia dentária e dente supranumerário
Jamilian et al. 2015b ⁵⁹	Coorte retrospectivo	Irã	[12,5±4] anos	65,2%	201	FL (44) FP (9) FL+P (148)	Universidade	Prontuários; cefalograma lateral; ortopantomografia; radiografias panorâmicas e periapical; fotografias	Dente conoide, hipoplasia do esmalte e opacidade do esmalte em incisivos
Jordan, Kraus e Neptune 1966 ⁶⁰	Coorte retrospectivo	EUA	NR	33,9%	192 individuais e 10 fatuses	Com fissura (105) Sem fissura (87)	Clínica privada	Modelos de gesso	Agensia dentária, dente supranumerário, incisivos conoide
Kamble et al. 2017 ¹⁰²	Transversal	Índia	5-15 anos [NR]	60,1%	1000	Com fissura (500) Sem fissura (500)	Hospital e escola	Exame clínico e entrevista com os pais	Agensia dentária, dente supranumerário e hipoplasia do esmalte
Kraus, Jordan e Pruzansky 1966 ⁶¹	Coorte retrospectivo	EUA	NR	NR	39	FL (3) FP (11) FL+P (25)	Centro de fissuras	Modelos de gesso	Agensia dentária, dente supranumerário e incisivos conoide

Abreviaturas: FL – Fissura labial; FP – Fissura palatal; FL+P – Fissura labial e palatal; FLPU – Fissura labiopalatal unilateral; FLPB – Fissura labiopalatal bilateral; FLU – Fissura labial unilateral; FLPUd – Fissura labiopalatal unilateral esquerda; FLB – Fissura labial bilateral; NR – Não reportado; DP- Desvio padrão.

Tabela 1 – Características dos estudos selecionados.

Identificação do estudo	Desenho do estudo	País	Idade dos participantes [média±DP]	Número de indivíduos do sexo masculino (%)	Número de participantes total	Grupos e número de participantes (n)	Recrutamento	Métodos de obtenção dos dados	Anomalias avaliadas
Kuchler et al. 2011 ¹¹	Coorte retrospectivo	Brasil	5-51 [20,2±11,5] anos	59,2%	157	FL (29) FP (12) FL+P (116)	Centro de anomalias craniofaciais	Prontuários; modelos de gesso; radiografias	Agensia dentária, dente supranumerário, taurodontismo e incisivo lateral conoide
Kulas et al. 2016 ¹²	Caso-controle	Alemanha	[8,7] anos	42%	146	Com fissura (73) Sem fissura (73)	Universidade	Exame clínico	DDE e fluorose
Lacerda et al. 2012 ¹⁰³	Transversal	Brasil	4-32 anos [NR]	57,9%	76	FLPU (43) FLPB (25) FP (8)	Serviço de ortodontia para pacientes com fissura	Exame clínico	DDE em dentes anteriores
Lai, King e Wong 2009 ⁶²	Coorte retrospectivo	China	3-17 anos [NR]	53,3%	195	FLPU (156) FLPB (39)	Hospital	Prontuários	Agensia dentária, dente supranumerário, microdontia e macrodontia
Lavôr et al. 2020 ¹²	Transversal	Brasil	6-35 anos [13,13]	54,9%	233	FL (27) FP (11) FL+P (195)	Hospital universitário	Prontuários; Exame clínico; fotografias intraorais; radiografia panorâmica	DDE em incisivos superiores
Letra et al. 2007 ¹³	Transversal	Brasil	4-94 anos [27,05]	NR	1000	FL (6) FP (66) FL+P (400) Tipo de fissura indefinido (28) Sem fissura (500)	Hospital e Universidade	Exame clínico; prontuários; radiografias	Agensia, microdontia, dentes supranumerários e anomalias morfológicas
Lopes, Mattos e Ere 1991 ⁶³	Coorte retrospectivo	Brasil	9-32 anos [NR]	NR	86	FL (28) FP (11) FL+P (47)	Hospital	Prontuários; radiografias panorâmica e oclusal; modelos de gesso	Agensia dentária e dente supranumerário

Abreviaturas: FL – Fissura labial; FP – Fissura palatal; FL+P – Fissura labial e palatal; FLPU – Fissura labiopalatal unilateral; FLPB – Fissura labiopalatal bilateral; FLU – Fissura labial unilateral; FLPUd – Fissura labiopalatal unilateral esquerda; FLB – Fissura labial bilateral; NR – Não reportado; DP- Desvio padrão.

Tabela 1 – Características dos estudos selecionados.

Identificação do estudo	Desenho do estudo	País	Idade dos participantes [média±DP]	Número de indivíduos do sexo masculino (%)	Número de participantes total	Grupos e número de participantes (n)	Recrutamento	Métodos de obtenção dos dados	Anomalias avaliadas
López-Giménez et al., 2018 ⁶⁴	Coorte retrospectivo	Itália	[12,3 ± 2,4] anos	72,9%	118	FLPU (89) FLPB (29)	Hospital	Prontuários; radiografia panorâmica	Agenesia dentária
Maciel, Costa e Gomide 2005 ¹⁰⁴	Transversal	Brasil	2-11 anos [NR]	NR	90	FLPU (90)	Hospital	Exame clínico	DDE em incisivos centrais
Malanczuk, Opitz e Retzlaff 1999 ¹⁰⁵	Transversal	Alemanha	1-19 anos [NR]	NR	412	NR	Hospital	Exame clínico	DDE
Mangione et al. 2018 ¹⁸	Coorte retrospectivo	França	6-16 anos [NR]	51,3%	74	FLPU (37) FLPB (30) FP (7)	Hospital	Prontuários e radiografia panorâmica	Agenesia dentária, dente supranumerário, microdontia
Matern et al. 2012 ¹¹⁰	Transversal	França	[12,5±4,8] anos	65,3%	124	FL (21) FP (42) FL+P (61)	Hospital universitário	Exame clínico; entrevista e radiografias	Agenesia dentária
Melo Filho et al. 2015 ²²	Coorte retrospectivo	Brasil	[14,3] anos	53,3%	388	Com fissura (88) Sem fissura (300)	Centro de anomalias craniofaciais	Prontuários; radiografia panorâmica	Taurodontismo
Menezes et al. 2018 ⁶⁵	Coorte retrospectivo	Brasil	≤ 18 anos [NR]	54%	524	FLPU (329) FLPB (110) FP (85)	Hospital	Radiografias panorâmica e periapical; Fotografias intraorais	Agenesia dentária, dente supranumerário, microdontia, hipoplasia do esmalte, dilaceração e hiperцеметозе
Menezes et al. 2010 ⁶⁶	Coorte retrospectivo	Brasil	[13,5±5,6] anos	57%	200	FL (29) FP (5) FLP (166)	Centro de fissuras	Prontuários; intra- e extra-oral fotografias/panoramic, periapical e oclusal radiografias; lateral cefalometria	Agenesia dentária e dente supranumerário
Menezes e Vieira 2008 ¹⁴	Coorte retrospectivo	EUA	NR	59,6%	146	FL (2) FP (17) FL+P (127)	Museu	Prontuários; radiografias; modelos de gesso	Agenesia dentária, dente supranumerário,

Abreviaturas: FL – Fissura labial; FP – Fissura palatal; FL+P – Fissura labial e palatal; FLPU – Fissura labiopalatal unilateral; FLPB – Fissura labiopalatal bilateral; FLU – Fissura labial unilateral; FLPUd – Fissura labiopalatal unilateral esquerda; FLB – Fissura labial bilateral; NR – Não reportado; DP- Desvio padrão.

Tabela 1 – Características dos estudos selecionados.

Identificação do estudo	Desenho do estudo	País	Idade dos participantes [média±DP]	Número de indivíduos do sexo masculino (%)	Número de participantes total	Grupos e número de participantes (n)	Recrutamento	Métodos de obtenção dos dados	Anomalias avaliadas
Mikulewicz et al. 2014 ⁶⁷	Coorte retrospectivo	Polônia	NR	60,5%	202	FL (17) FP (28) FL+P (157)	Universidade	Prontuários; radiografia panorâmica; modelos de gesso	microdontia e anomalias estruturais Agenesia de segundo pré-molar
Nagai et al. 1965 ⁶⁸	Coorte retrospectivo	Japão	NR	NR	1368	FL (1045) FP (270) FL+P (53)	Universidade	Prontuários; exame clínico	Dente supranumerário
Navas-Aparicio 2016 ²⁰	Coorte retrospectivo	Costa Rica	[8,6] anos	55,6%	180	FL (NR) FP (NR) FL+P (NR)	Hospital	Ortopantomografia	Dente supranumerário
Nicholls 2016 ¹⁵	Coorte retrospectivo	Austrália	[10,8] anos	50%	162	FL (34) FP (73) FL+P (55)	Hospital	Prontuários; radiografias	Agenesia dentária, dente supranumerário, desmineralização, displasia, hipomineralização, hipoplasia do esmalte, microdontia, incisivo lateral conóide e imperfeições do esmalte
Oliveira, Capelozza e Carvalho 1980 ⁶⁹	Coorte retrospectivo	Brasil	NR	NR	2511	FL (649) FP (553) FL+P (1309)	Hospital	Prontuários; radiografia panorâmica	Dente supranumerário, agenesia de incisivo lateral, microdontia, dilatação radicular
Padricelli et al. 2012 ⁷⁰	Coorte retrospectivo	Itália	[11,3] anos	55,6%	18	FP (2) FL/P (16)	Universidade	Prontuários; fotografias intraorais; modelos de gesso; ortopantomografia; tomografia computadorizada de feixe cônico	Agenesia dentária, dente supranumerário, anomalias morfológicas
Paranaíba et al. 2013 ⁷¹	Coorte retrospectivo	Brasil	[21,4±5,5] anos	55,7%	296	FL (66) FP (29) FL+P (72)	Universidade	Prontuários; radiografias panorâmica e	Agenesia dentária, dente supranumerário, microdontia,

Abreviaturas: FL – Fissura labial; FP – Fissura palatal; FL+P – Fissura labial e palatal; FLPU – Fissura labiopalatal unilateral; FLPB – Fissura labiopalatal bilateral; FLU – Fissura labial unilateral; FLPUd – Fissura labiopalatal unilateral esquerda; FLB – Fissura labial bilateral; NR – Não reportado; DP- Desvio padrão.

Tabela 1 – Características dos estudos selecionados.

Identificação do estudo	Desenho do estudo	País	Idade dos participantes [média±DP]	Número de indivíduos do sexo masculino (%)	Número de participantes total	Grupos e número de participantes (n)	Recrutamento	Métodos de obtenção dos dados	Anomalias avaliadas
Pegelow, Algadi e Karsten 2012 ⁷²	Coorte retrospectivo	Suécia	5, 7 e 10 anos [NR]	79,9%	129	FLU (62) FLPU (67)	Centro de anomalias craniofaciais	periapical; fotografias intraorais; modelos de gesso	taurodontismo e hipoplasia do esmalte
Polaczek 1977 ⁷³	Coorte retrospectivo	Polónia	3-18 anos [NR]	59,3%	610	FL (77) FP (169) FL+P (364)	Universidade	Prontuários; radiografias; fotografias; modelos de gesso	Agenesia de incisivo lateral, dente supranumerário incisivo lateral, macrodontia, incisivo lateral conoide, incisivo lateral malformado e hipoplasia do esmalte de incisivos centrais superiores
Polaczek, 1978 ⁷⁴	Coorte retrospectivo	Polónia	3-18 anos [NR]	59,3%	610	FL (77) FP (169) FL+P (364)	Universidade	Prontuários	Anomalias morfológicas
Qureshi, Beiraghi e Leon-Salazar ²⁷ 2012	Coorte retrospectivo	EUA	26 meses - 54 anos [NR]	53%	96	FLPU (67) FLPB (29)	Universidade	Prontuários; radiografia panorâmica; cefalometria; tomografia computadorizada de feixe cônico	Agnesia dentária, dente supranumerário, hipoplasia do esmalte, outros defeitos do esmalte e descoloração dentária
Raducanu et al. 2015 ⁷⁵	Coorte retrospectivo	Romênia	[15,1±0,2] anos	62,6%	1495	Com fissura (48) Sem fissura (1447)	Universidade	Prontuários; radiografias; modelos de gesso	Cúspide suplementar, hipoplasia do esmalte, dente duplo, dente conoide, dilaceração, dente em forma de cinzel e <i>dens invaginatus</i>
Ranta, Stegars e Rintala 1983 ⁷⁶	Coorte retrospectivo	Finlândia	6 -12 anos [NR]	35,1%	251	FP (251)	Centro de fissuras	Radiografias	Agnesia dentária

Abreviaturas: FL – Fissura labial; FP – Fissura palatal; FL+P – Fissura labial e palatal; FLPU – Fissura labiopalatal unilateral; FLPB – Fissura labiopalatal bilateral; FLU – Fissura labial unilateral; FLPUd – Fissura labiopalatal unilateral esquerda; FLB – Fissura labial bilateral; NR – Não reportado; DP- Desvio padrão.

Tabela 1 – Características dos estudos selecionados.

Identificação do estudo	Desenho do estudo	País	Idade dos participantes [média±DP]	Número de indivíduos do sexo masculino (%)	Número de participantes total	Grupos e número de participantes (n)	Recrutamento	Métodos de obtenção dos dados	Anomalias avaliadas
Rengifo 2016 ⁷⁷	Coorte retrospectivo	Colômbia	[9,8±3,3]	60,5%	258	FLPU (178) FLPB (80)	Instituições de serviços de saúde	Prontuários; radiografias; modelos de gesso	Agensia dentária, dente supranumerário, microdontia, macrodontia e taurodontismo
Ribeiro et al. 2003 ⁷⁸	Coorte retrospectivo	Brasil	[8a 1m]	61,6%	203	FLPUD (82) FLPUE (121)	Hospital	Radiografia panorâmica	Agensia de incisivo lateral, incisivo lateral supranumerário e alterações morfológicas de incisivos laterais
Ruiz et al. 2013 ¹⁰⁶	Transversal	Brasil	12 anos ou mais [NR]	61,2%	80	FLPU e FLPB (80)	Hospital	Exame clínico	DDE em dentes anteriores
Rullo et al. 2015 ²⁸	Coorte retrospectivo	Itália	10 anos [NR]	65,5%	90	FL (37) FL+P (53)	Universidade	Prontuários; radiografia panorâmica; modelos de gesso	Agensia dentária, dente supranumerário, microdontia, hipoplasia do esmalte e incisivo lateral conoide
Sá et al. 2016 ⁷⁹	Coorte retrospectivo	Brasil	[20,2±5,9] anos	49,8%	207	FL (43) FP (29) FL+P (135)	Hospital	Prontuários; radiografia panorâmica	Agensia dentária, dente supranumerário e taurodontismo
Saele et al. 2017 ⁸⁰	Coorte retrospectivo	Noruega	6 anos [NR]	58,7%	989	FL (302) FP (391) FL+P (296)	Clínica Odontológica	Prontuários; radiografias panorâmicas, lateral e oclusal; modelos de gesso	Agensia dentária, dente supranumerário, dente conoide e defeitos raros (taurodontismo, microdontia e hipoplasia do esmalte)
Schroeder e Green. 1975 ⁸¹	Coorte retrospectivo	Inglaterra	[12,3] anos	52,8%	216	Com fissura (56),	Instituto Nacional de	Prontuários; radiografias; modelos de gesso	Incisivos centrais superiores com curvatura excessiva, mamelos

Abreviaturas: FL – Fissura labial; FP – Fissura palatal; FL+P – Fissura labial e palatal; FLPU – Fissura labiopalatal unilateral; FLPB – Fissura labiopalatal bilateral; FLU – Fissura labial unilateral; FLPUD – Fissura labiopalatal unilateral esquerda; FLB – Fissura labial bilateral; NR – Não reportado; FP – Não reportado; DP – Desvio padrão.

Tabela 1 – Características dos estudos selecionados.

Identificação do estudo	Desenho do estudo	País	Idade dos participantes [média±DP]	Número de indivíduos do sexo masculino (%)	Número de participantes total	Grupos e número de participantes (n)	Recrutamento	Métodos de obtenção dos dados	Anomalias avaliadas
Schwartz et al., 2014 ⁸²						Irmãos sem fissura (63) Grupo controle (94)	Pesquisa Odontológica		exagerados, dente anterior conoide, primeiros molares inferiores malformados, fissuras incisais, agenesia dentária e dente supranumerário
Schwartz et al., 2014 ⁸²	Coorte retrospectivo	Brasil	9-12 anos [NR]	39%	300	FP Completa (82) FP Incompleta (218)	Hospital	Prontuários; radiografias	Agenesia dentária e dente supranumerário
Shapira, Lubit e Kufinec 1999 ⁸³	Coorte retrospectivo	EUA	[10,4] anos	56,8%	278	FL (50) FP (30) FL+P (198)	Centros de fissuras	Prontuários; radiografias panorâmica, oclusal e periapical	Agenesia de segundo pré-molar
Shapira, Lubit e Kufinec 2000 ⁸⁴	Coorte retrospectivo	EUA	[10,4] anos	56,8%	278	FL (50) FP (30) FL+P (198)	Centros de fissuras	Prontuários; radiografias panorâmica, oclusal e periapical	Agenesia dentária
Shen, Guo e Li 2019 ²⁴	Transversal	China	[18] anos	54,9%	708	Com fissura (239) Sem fissura (469)	Universidade	Exame clínico	DDE
Smolarska 1973 ⁸⁵	Coorte retrospectivo	Polônia	12 e 13 anos [NR]	62,3%	236	FL (236)	Universidade	Modelos de gesso; fotografias	Agenesia de incisivo lateral superior
Smolarska 1976 ⁸⁶	Coorte retrospectivo	Polônia	2-6 anos [NR]	65,1%	298	FLPUD (80) FLPUE (210)	Universidade	Modelos de gesso; fotografias	Agenesia de incisivo lateral superior decíduo
Sundell et al. 2016 ¹⁰⁷	Transversal	Suécia	[7,8] anos	50,4%	452	Com fissura (139) Sem fissura (313)	Centros de fissuras e clínicas públicas	Exame clínico	Hipomineralização e hipoplasia do esmalte

Abreviaturas: FL – Fissura labial; FP – Fissura palatal; FL+P – Fissura labial e palatal; FLPU – Fissura labiopalatal unilateral; FLPB – Fissura labiopalatal bilateral; FLU – Fissura labial unilateral; FLPUD – Fissura labiopalatal unilateral esquerda; FLB – Fissura labial bilateral; NR – Não reportado; DP- Desvio padrão.

Tabela 1 – Características dos estudos selecionados.

Identificação do estudo	Desenho do estudo	País	Idade dos participantes [média±DP]	Número de indivíduos do sexo masculino (%)	Número de participantes total	Grupos e número de participantes (n)	Recrutamento	Métodos de obtenção dos dados	Anomalias avaliadas
Tamburini et al. 2020 ¹⁰⁸	Transversal	Brasil	4 -6 anos [NR]	49,9%	361	Com fissura (75) Sem fissura (286)	Centro de anomalias craniofaciais e universidade	Exame clínico; radiografias panorâmica e periapical	Fusão, geminação, taurodontismo, <i>dens invaginatus</i> , dilatação, macrodonia, terceira raiz, dente conoide, agenesia dentária e dente supranumerário
Tan et al. 2018 ⁸⁷	Coorte retrospectivo	Singapura	13 anos [NR]	60%	60	FLPUD (24) FLPUE (36)	Centro odontológico	Prontuários; ortopantomografia; modelos de gesso	Agnesia dentária, dente supranumerário, microdontia, macrodontia e incisivo lateral malformado
Tereza, Carrara e Costa 2010 ⁸⁸	Coorte retrospectivo	Brasil	7-18 anos [NR]	68,8%	205	FLPB (205)	Hospital	Radiografia panorâmica	Agnesia dentária e dente supranumerário
Vanzin e Yamazaki 2002 ¹⁰⁹	Transversal	Brasil	7-12 anos [NR]	61,7%	60	FLPU (35) FLPB (25)	Universidade	Exame clínico; fotografias; modelos de gesso; radiografias e Prontuários	Agnesia dentária e dente supranumerário
Vicci, Razuk e Carvalho 2006 ⁸⁹	Coorte retrospectivo	Brasil	6-8 anos [NR]	40,2%	600	NR	Hospital	Prontuários; ortopantomografia	Agnesia de incisivo central superior
Vichi e Franchi 1995 ⁹⁰	Coorte retrospectivo	Itália	3-6 anos [NR]	61,0%	77	FLPU (54) FLPB (23)	Universidade	Prontuários; ortopantomografia; cefalometria; radiografias; modelos de gesso	Agnesia dentária, dente supranumerário, microdontia, macrodontia, distormorfismo, incisivos laterais malformados e hipoplasia do esmalte
Viguera, Fomez e Villanueva 2015 ⁹¹	Coorte retrospectivo	México	[7,2±2,8] anos	53,9%	429	FLPU (307) FLPB (122)	Hospital	Radiografia panorâmica	Dente supranumerário

Abreviaturas: FL – Fissura labial; FP – Fissura palatal; FL+P – Fissura labial e palatal; FLPU – Fissura labiopalatal unilateral; FLPB – Fissura labiopalatal bilateral; FLU – Fissura labial unilateral; FLPUD – Fissura labiopalatal unilateral esquerda; FLPUE – Fissura labiopalatal unilateral direita; FLPUE – Fissura labiopalatal unilateral esquerda; FLPB – Fissura labiopalatal bilateral; NR – Não reportado; DP- Desvio padrão.

Tabela 1 – Características dos estudos selecionados.

Identificação do estudo	Desenho do estudo	País	Idade dos participantes [média±DP]	Número de indivíduos do sexo masculino (%)	Número de participantes total	Grupos e número de participantes (n)	Recrutamento	Métodos de obtenção dos dados	Anomalias avaliadas
Weckwerth et al. 2016 ²³	Coorte retrospectivo	Brasil	NR	46%	974	Com fissura (724) Sem fissura (250)	Hospital e universidade	Prontuários; radiografia panorâmica	Taurodontismo
Wu et al. 2011 ⁹²	Coorte retrospectivo	China	7-11 anos [NR]	NR	196	FL (51) FP (20) FL+P (121)	Centro de anomalias craniofaciais	Radiografias panorâmica e oclusal; fotografias intraorais; modelos de gesso	Agenesia dentária, dente supranumerário e incisivo lateral conóide
Yezioto-Rubinsky et al. 2020 ¹⁶	Coorte retrospectivo	Colômbia	[8,8] anos	61%	420	Com fissura (210) Sem fissura (210)	Centro médico e universidade	Prontuários; radiografia panorâmica	Agenesia dentária, dente supranumerário, microdontia, taurodontismo e dilaceração radicular

Abreviaturas: FL – Fissura labial; FP – Fissura palatal; FL+P – Fissura labial e palatal; FLPU – Fissura labiopalatal unilateral; FLPB – Fissura labiopalatal bilateral; FLU – Fissura labial unilateral; FLPUED – Fissura labiopalatal unilateral esquerda; FLB – Fissura labial bilateral; NR – Não reportado; DP- Desvio padrão.

3.3 RISCO DE VIÉS ENTRE OS ESTUDOS

Trinta estudos apresentaram alto risco de viés,^{13, 17, 24, 25, 52, 55, 60, 61, 76, 78, 85, 86, 88, 89, 91, 94-101, 103-106, 108-110} cinquenta e cinco apresentaram moderado risco de viés^{10-12, 14, 15, 18-23, 26-28, 45-51, 53, 54, 56-59, 62-75, 77, 79-84, 87, 90, 92, 93, 95, 107, 112} e quatro apresentaram baixo risco de viés^{9, 16, 29, 102} segundo o critério NOS (Tabela 2).

Tabela 2 – Análise do risco de viés dos estudos selecionados de acordo com a *Newcastle-Ottawa Scale*.

Identificação do estudo	Newcastle–Ottawa Scale		
	Seleção	Comparabilidade	Outcome
Abd et al. 2004 ⁹³	**	**	**
Aizenbud et al. 2005 ⁴⁵	**		***
Aizenbud et al. 2011 ⁴⁶	***		***
Akcam et al. 2010 ⁴⁷	**		***
Al Jamal, Hazza'a and Rawashdeh 2010 ¹⁹	**		***
Al-Kharboush, Al-Balkhi and Al-Moammar 2015 ⁴⁸	**		***
Amaratunga 1987 ⁹⁴	**		**
Baek and Kim 2007 ⁴⁹	**		***
Bartzela et al. 2010 ²⁶	**		***
Bartzela et al. 2013 ⁵⁰	**		***
Berniczei-Roykó et al. 2016 ⁵¹	**		***
Bezerra, Pinho and Da Silva 2017 ⁹⁵	*		*
Cakan et al. 2018 ⁹	***	*	***
Camporesi et al. 2010 ⁹⁶	***		*
Carpentier et al. 2014 ⁵²	*	*	**
Celikoglu et al. 2015 ⁵³	**		***
Chopra et al. 2014 ¹¹¹	***	*	**
Costa et al. 2012 ¹⁷			*
Da Silva, Costa and Carrara 2008 ⁵⁴	***		***
De Lima et al. 2012 ²⁹	***	*	***
De Stefani et al. 2019 ⁵⁵	*	*	**
Eerens et al. 2001 ⁹⁷	*		*
Eslami et al. 2013 ²¹	**		***
Franco de Carvalho and Tavano 2008 ⁵⁶	**		***
Galante et al. 2005 ⁹⁸			*
Gomes, Neves and Gomide 2009 ⁹⁹			*
Gutiérrez and Rivera 2014 ¹⁰⁰			*
Haataja Haavikko and Ranta 1971 ⁵⁷	***		**
Heliovaara, Ranta and Rautio 2004 ²⁵	*		**
Howe et al. 2015 ¹⁰	****		**
Hurtado et al. 2008 ¹⁰¹	*		*
Jamilian et al. 2015a ⁵⁸	**		***
Jamilian et al. 2015b ⁵⁹	**		***
Jordan, Kraus and Neptune 1966 ⁶⁰	**		**
Kamble et al. 2017 ¹⁰²	***	**	**
Kraus, Jordan and Pruzansky 1966 ⁶¹	*		**
Kuchler et al. 2011 ¹¹	**		***
Kulas et al. 2016 ¹¹²	**	**	**
Lacerda et al. 2012 ¹⁰³	*		*
Lai, King and Wong 2009 ⁶²	**		***
Lavôr et al. 2020 ¹²	***		***
Letra et al. 2007 ¹³	**		**
Lopes, Mattos and Andre 1991 ⁶³	**		***
López-Giménez et al., 2018 ⁶⁴	**		***
Maciel, Costa and Gomide 2005 ¹⁰⁴			*
Malanczuk, Opitz and Retzlaff 1999 ¹⁰⁵	*		*
Mangione et al. 2018 ¹⁸	***		***

Identificação do estudo	Newcastle–Ottawa Scale		
	Seleção	Comparabilidade	Outcome
Matern et al. 2012 ¹¹⁰	*		*
Melo Filho et al. 2015 ²²	***		***
Menezes et al. 2018 ⁶⁵	***		***
Menezes et al. 2010 ⁶⁶	***		***
Menezes and Vieira 2008 ¹⁴	**		***
Mikulewicz et al. 2014 ⁶⁷	**		***
Nagai et al. 1965 ⁶⁸	***		***
Navas-Aparicio 2016 ²⁰	**		***
Nicholls 2016 ¹⁵	**		***
Oliveira, Capelozza and Carvalho 1980 ⁶⁹	***		**
Padricelli et al. 2012 ⁷⁰	**		***
Paranaíba et al. 2013 ⁷¹	***		***
Pegelow, Algadi and Karsten 2012 ⁷²	**		***
Polaczek 1977 ⁷³	**		***
Polaczek, 1978 ⁷⁴	**		***
Qureshiet, Beiraghi and Leon-Salazar 2012 ²⁷	***		***
Raducanu et al., 2015 ⁷⁵	***		***
Ranta, Stegars and Rintala 1983 ⁷⁶	*		**
Rengifo 2016 ⁷⁷	***		***
Ribeiro et al. 2003 ⁷⁸	*		**
Ruiz et al. 2013 ¹⁰⁶			*
Rullo et al. 2015 ²⁸	**		***
Sá et al. 2016 ⁷⁹	**		***
Saele et al. 2017 ⁸⁰	***		***
Schroeder and Green., 1975 ⁸¹	***		***
Schwartz et al., 2014 ⁸²	**		***
Shapira, Lubit and Kuftinec 1999 ⁸³	**		***
Shapira, Lubit and Kuftinec 2000 ⁸⁴	**		***
Shen, Guo and Li 2019 ²⁴	*		**
Smolarska, 1973 ⁸⁵	*		**
Smolarska, 1976 ⁸⁶	*		**
Sundell et al. 2016 ¹⁰⁷	****		**
Tamburini et al. 2020 ¹⁰⁸	*		*
Tan et al. 2018 ⁸⁷	**		***
Tereza, Carrara and Costa 2010 ⁸⁸	*		**
Vanzin and Yamazaki 2002 ¹⁰⁹	**		*
Vicci, Razuk and Carvalho 2006 ⁸⁹	**		**
Vichi and Franchi 1995 ⁹⁰	**		***
Viguera, Fernandez and Villanueva 2015 ⁹¹	**		**
Weckwerth et al. 2016 ²³	***		***
Wu et al. 2011 ⁹²	***		***
Yezioro-Rubinsky et al. 2020 ¹⁶	***	*	***

3.4 META-ANÁLISE

Cinquenta e sete estudos não foram incluídos na meta-análise devido aos seguintes motivos: trinta foram considerados com alto risco de viés de acordo com a *NOS*,^{13, 17, 24, 25, 52, 55, 60, 61, 76, 78, 85, 86, 88, 89, 91, 94-101, 103-106, 108, 110}; nove não reportaram o número de indivíduos com AD, mas o número de dentes afetados;^{12, 26, 45, 47, 50, 56, 62, 75, 107}; sete expuseram a frequência de anomalias por grupo de dente afetado;^{21, 49, 67, 69, 77, 83, 84, 90} três não dividiram a amostra em grupos de acordo com a presença ou ausência de FLP, tipo de FLP, ou lateralidade (unilateral

ou bilateral);^{65, 66, 87} um reportou a frequência de AD de acordo com o arco afetado (maxila ou mandíbula);¹⁰ um não reportou o número de indivíduos por grupo de fissura avaliado;²⁰ e três não foram passíveis de comparação com os demais estudos incluídos na meta-análise, uma vez que dois deles avaliaram a ocorrência de AD apenas em indivíduos com FL^{46, 54} e um somente em indivíduos com FP.⁸²

Devido à falta de estudos para comparação, as seguintes anomalias não foram incluídas na meta-análise: displasia dentinária, fusão, geminação e macrodontia.

3.4.1 Presença de FLP X Ausência de FLP

Seis meta-análises foram realizadas para avaliar a associação entre a presença de FLP e AD (Figura 2A-F). Segundo o teste de inconsistência de Higgins, heterogeneidade considerável foi observada na meta-análise para agenesia (Chi quadrado, $p < 0,01$; $I^2 = 96\%$) e microdontia (Chi quadrado, $p < 0,01$; $I^2 = 92\%$); heterogeneidade substancial para dente supranumerário (Chi quadrado, $p < 0,01$; $I^2 = 73\%$), dilaceração radicular (Chi quadrado, $p = 0,12$; $I^2 = 60\%$) e taurodontismo (Chi quadrado, $p = 0,09$; $I^2 = 54\%$); e heterogeneidade moderada para DDE (Chi quadrado, $p = 0,19$; $I^2 = 43\%$).

Agenesia dentária ($OR = 25,39$; $IC95\% 5,15-125,14$), dentes supranumerários ($OR = 5,36$; $IC95\% 1,58-18,22$), DDE ($OR = 3,15$; $IC95\% 1,28-7,80$), microdontia ($OR = 15,57$; $IC95\% 1,0628,51$) e taurodontismo ($OR = 1,74$; $IC95\% 1,06-2,86$) mostraram-se significativamente associados às FLP. Dentre os desfechos investigados, a agenesia dentária foi o desfecho mais comum nos indivíduos com FLP. Não houve associação apenas entre dilaceração radicular e FLP ($OR = 1,87$; $IC95\% 0,39-8,89$).

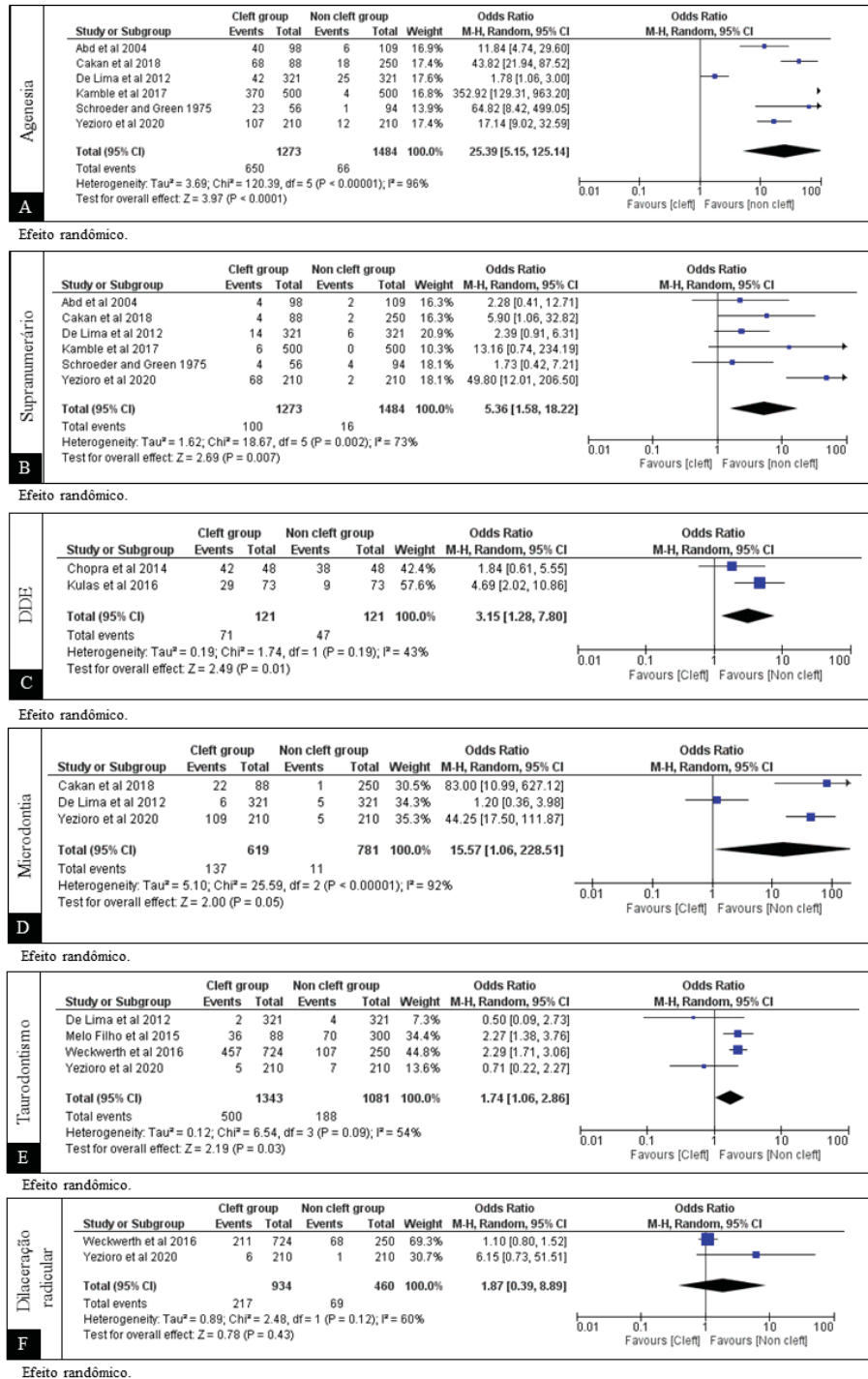


Figura 2 - Forest plots das anomalias dentárias em relação à presença e ausência de fissura.
 Nota: *Cleft group* – Grupo com fissura; *Non cleft group* – grupo sem fissura.

3.4.2 Fissura labial com ou sem envolvimento de palato X Fissura palatal

Para analisar a associação entre AD e o tipo de fissura, foram realizadas sete meta-análises (Figura 3A-G). Observou-se heterogeneidade considerável para as análises de agenesia dentária (Chi quadrado, $p < 0,01$; $I^2 = 76\%$), hipoplasia do esmalte (Chi quadrado, $p = 0,03$; $I^2 = 79\%$) e taurodontismo (Chi quadrado, $p < 0,01$; $I^2 = 81\%$); e heterogeneidade substancial para

dente supranumerário (Chi quadrado, $p < 0,01$; $I^2 = 74\%$), dente conoide (Chi quadrado, $p = 0,09$; $I^2 = 51\%$), microdontia (Chi quadrado, $p < 0,01$; $I^2 = 69\%$) e outras alterações morfológicas (Chi quadrado, $p = 0,03$; $I^2 = 66\%$).

Indivíduos com FP apresentaram menor frequência de dentes supranumerários ($OR = 0,21$; $IC95\% 0,07-0,66$), dentes conoides ($OR = 0,31$; $IC95\% 0,12-0,80$) e outras alterações morfológicas ($OR = 0,13$; $IC95\% 0,04-0,45$). Não houve associação entre o tipo de fissura e agenesia dentária ($OR = 0,91$; $IC95\% 0,54-1,53$), hipoplasia do esmalte ($OR = 0,29$; $IC95\% 0,02-4,59$), microdontia ($OR = 0,59$; $IC95\% 0,14-2,54$) e taurodontismo ($OR = 1,43$; $IC95\% 0,33-6,15$).

3.4.3 Fissuras unilaterais X Fissuras bilaterais

Quatro meta-análises foram conduzidas para avaliar a associação entre AD e a lateralidade das FLP (Figura 4A-D). A análise para agenesia dentária apresentou heterogeneidade não importante (Chi quadrado, $p = 0,21$; $I^2 = 29\%$) e a para dentes supranumerários não apresentou heterogeneidade (Chi quadrado, $p = 0,47$; $I^2 = 0\%$). Heterogeneidade considerável foi observada para hipoplasia do esmalte (Chi quadrado, $p < 0,01$; $I^2 = 91\%$) e microdontia (Chi quadrado, $p < 0,01$; $I^2 = 92\%$).

Nenhuma das AD avaliadas nessas meta-análises apresentou-se associada à lateralidade da fissura: agenesia dentária ($OR = 1,43$; $IC95\% 0,89-2,30$), dentes supranumerários ($OR = 1,36$; $IC95\% 0,86-2,14$), hipoplasia do esmalte ($OR = 4,11$; $IC95\% 0,35-48,13$) e microdontia ($OR = 1,34$; $IC95\% 0,17-10,28$).

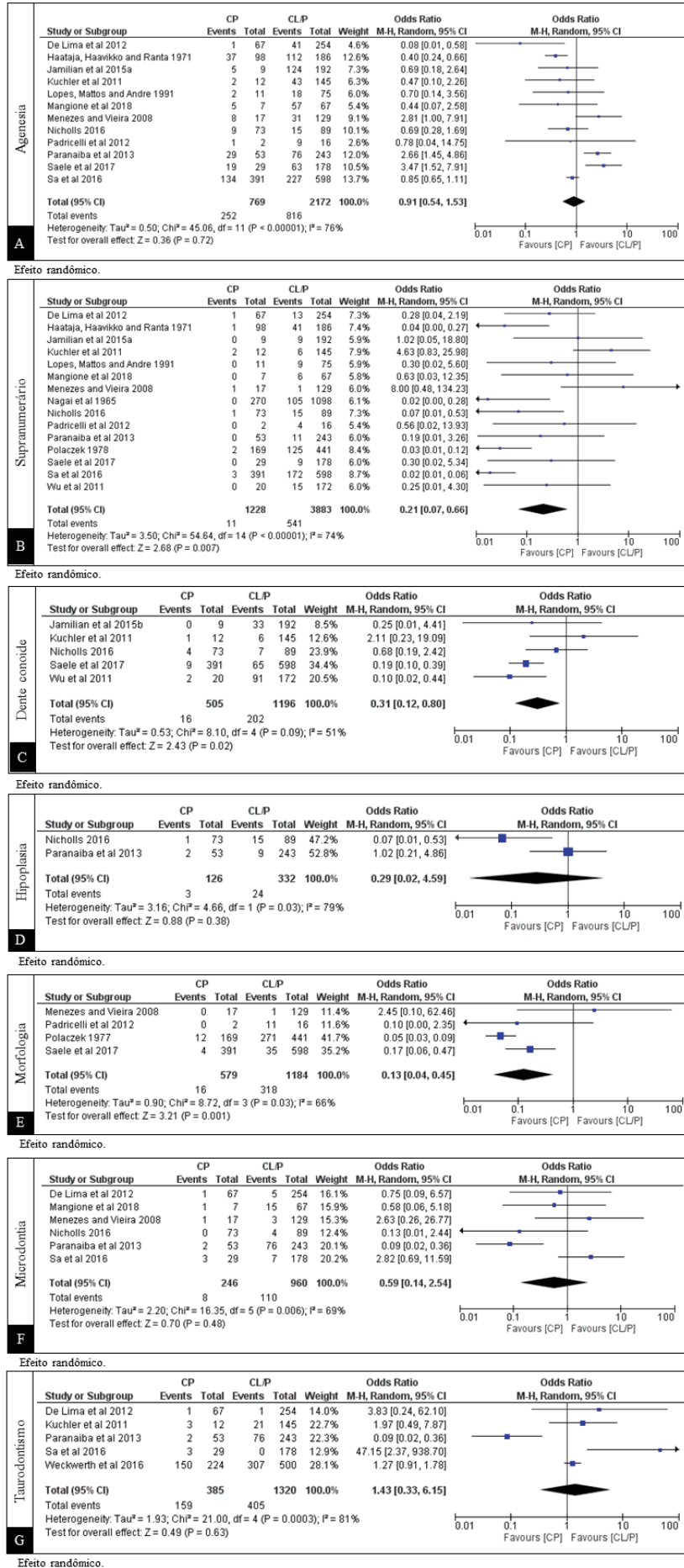


Figura 3 – Forest plots das anomalias dentárias em relação ao tipo de fissura.
Nota: CP (cleft palate) – Fissura palatal; CL/P (cleft lip with or without palate) – Fissura com ou sem envolvimento de palato.

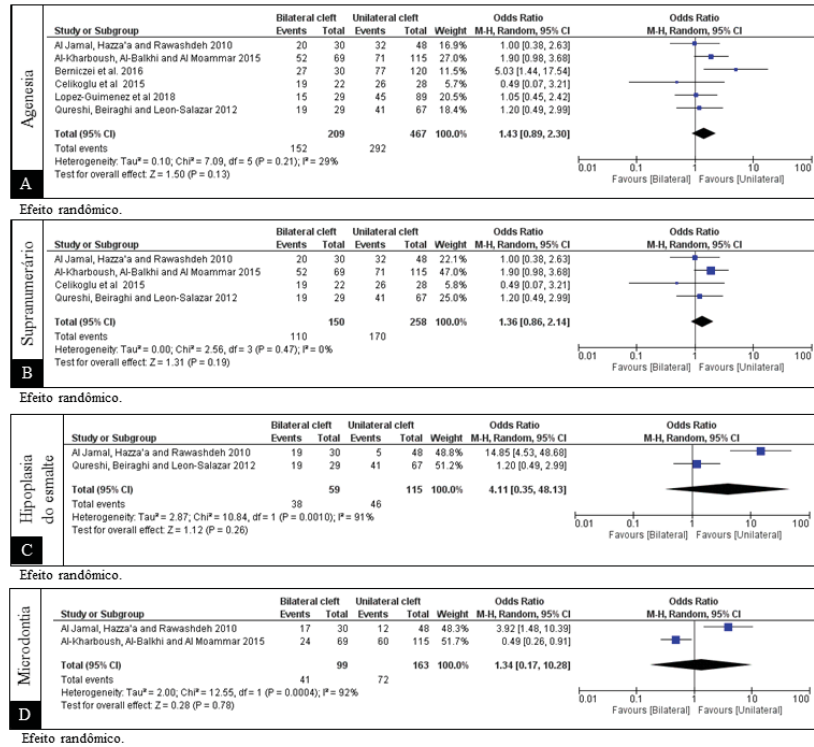


Figura 4 – Forest plots das anomalias dentárias em relação à lateralidade da fissura. Nota: *Bilateral cleft* – Fissura bilateral; *Unilateral cleft* – Fissura unilateral.

3.5 ANÁLISE DE SENSIBILIDADE

Visando melhorar a heterogeneidade das meta-análises, realizou-se análise de sensibilidade para as meta-análises que apresentaram heterogeneidade substancial e considerável. Observou-se diminuição dos valores de I², no entanto, não houve alterações na estimativa do efeito, de modo que se optou por manter todos os estudos incluídos nas meta-análises (Apêndice 2).

3.6 CERTEZA DA EVIDÊNCIA (GRADE)

Para as meta-análises que avaliaram a associação entre a presença e ausência de FLP e AD, a certeza da evidência foi muito baixa para os desfechos agenesia, dilaceração radicular, microdontia, dentes supranumerários e taurodontismo. Apenas a análise para DDE apresentou baixa certeza da evidência, dado que foi o único desfecho cuja análise da inconsistência foi considerada não grave (Tabela 3).

A certeza da evidência foi muito baixa para as meta-análises que avaliaram associação entre os tipos de fissura e agenesia, dente conoide, hipoplasia do esmalte, microdontia, alterações morfológicas, dentes supranumerários e taurodontismo (Tabela 4).

Em relação às meta-análises realizadas para comparação entre a lateralidade das fissuras, observou-se certeza da evidência muito baixa para todos os desfechos – agenesia, hipoplasia do esmalte, microdontia e dentes supranumerários (Tabela 5).

Tabela 3 – Análise da certeza da evidência GRADE para as meta-análises que avaliaram a associação entre a presença ou ausência de fissura labiopalatal e anomalias dentárias.

Anomalia	Análise da certeza da evidência							Sumário de Resultados				
	Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC95%)	Efeitos absolutos potenciais	
								Presença de FLP	Ausência de FLP		Risco de ausência FLP	Diferença de risco de presença FLP
Agenesia	2757 (6 estudos observacionais)	grave ^a	grave ^b	não grave	grave ^c	associação muito forte	⊕○○○ MUITO BAIXA	66/1484 (4.4%)	650/1273 (51.1%)	OR 25.39 (5.15 para 125.14)	0 por 1.000	0 menos por 1.000 (de 0 menos para 0 menos)
DDE	242 (2 estudos observacionais)	grave ^a	não grave	não grave	grave ^d	forte associação todos os potenciais fatores de confusão reduziriam o efeito demonstrado	⊕⊕○○ BAIXA	47/121 (38.8%)	71/121 (58.7%)	OR 3.15 (1.28 para 7.80)	388 por 1.000	278 mais por 1.000 (de 60 mais para 444 mais)
Dilaceração radicular	1394 (2 estudos observacionais)	grave ^a	grave ^c	não grave	grave ^d	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	69/460 (15.0%)	217/934 (23.2%)	OR 1.87 (0.39 para 8.89)	150 por 1.000	98 mais por 1.000 (de 86 menos para 461 mais)
Microdontia	1400 (3 estudos observacionais)	grave ^a	muito grave ^{b,d}	não grave	muito grave ^{b,c}	associação muito forte	⊕○○○ MUITO BAIXA	11/781 (1.4%)	137/619 (22.1%)	OR 15.57 (1.06 para 228.51)	14 por 1.000	168 mais por 1.000 (de 1 mais para 751 mais)
Supranumerário	2757 (6 estudos observacionais)	grave ^a	grave ^b	não grave	muito grave ^{c,d}	associação muito forte	⊕○○○ MUITO BAIXA	16/1484 (1.1%)	100/1273 (7.9%)	OR 5.36 (1.58 para 18.22)	11 por 1.000	44 mais por 1.000 (de 6 mais para 155 mais)

Abreviaturas: FLP – Fissura labiopalatal; DDE – Defeito de desenvolvimento do esmalte; OR – Odds ratio; IC95% Intervalo de confiança de 95%.

Notas: a – Os estudos apresentaram risco moderado de viés de acordo com a Newcastle-Ottawa Scale; b – A heterogeneidade entre os estudos foi alta ($I^2 > 50\%$); c – O IC95% foi amplo; d – O tamanho amostral ótimo não foi atendido; e – Inconsistência dos IC95% entre os estudos.

Tabela 3 – Análise da certeza da evidência GRADE para as meta-análises que avaliaram a associação entre a presença ou ausência de fissura labiopalatal e anomalias dentárias.

Anomalia	Análise da certeza da evidência							Sumário de Resultados				
	Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC95%)	Efeitos absolutos potenciais	
								Presença de FLP	Ausência de FLP		Risco ausência FLP	Diferença de risco presença FLP
Taurodontismo	2424 (4 estudos observacionais)	grave ^a	grave ^c	não grave	não grave	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	188/1081 (17.4%)	500/1343 (37.2%)	OR 1.74 (1.06 para 2.86)	174 por 1.000	94 mais por 1.000 (de 9 mais para 202 mais)

Abreviaturas: FP- Fissura palatal; FL±P – Fissura labial com ou sem envolvimento de palato; OR – *Odds ratio*; IC95% Intervalo de confiança de 95%;

Abreviaturas: FLP – Fissura labiopalatal; DDE – Defeito de desenvolvimento do esmalte; OR – *Odds ratio*; IC95% Intervalo de confiança de 95%.

Notas: a – Os estudos apresentaram risco moderado de viés de acordo com a *Newcastle-Ottawa Scale*; b – A heterogeneidade entre os estudos foi alta ($I^2 > 50\%$); c – O IC95% foi amplo; d – O tamanho amostral ótimo não foi atendido; e – Inconsistência dos IC95% entre os estudos.

Tabela 4 – Análise da certeza da evidência GRADE para as meta-análises que avaliaram a associação entre o tipo de fissura e anomalias dentárias.

Anomalia	Análise da certeza da evidência							Sumário de Resultados				
	Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC95%)	Efeitos absolutos potenciais	
								FL±P	FP		Risco FL±P	Diferença de risco FP
Agnesia	2941 (12 estudos observacionais)	grave ^a	muito grave ^{b,c}	não grave	grave ^d	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	816/2172 (37.6%)	252/769 (32.8%)	OR 0.91 (0.54 para 1.53)	376 por 1.000	22 menos por 1.000 (de 130 menos para 104 mais)
Dente conóide	1701 (5 estudos observacionais)	grave ^a	grave ^b	não grave	grave ^e	forte associação	⊕○○○ MUITO BAIXA	202/1196 (16.9%)	16/505 (3.2%)	OR 0.31 (0.12 para 0.80)	169 por 1.000	110 menos por 1.000 (de 145 menos para 29 menos)
Hipoplasia do esmalte	458 (2 estudos observacionais)	grave ^a	muito grave ^{b,c}	grave ^f	muito grave ^{d,e}	forte associação	⊕○○○ MUITO BAIXA	24/332 (7.2%)	3/126 (2.4%)	OR 0.29 (0.02 para 4.59)	72 por 1.000	50 menos por 1.000 (de 71 menos para 191 mais)
Microdontia	1206 (6 estudos observacionais)	grave ^a	muito grave ^{b,c}	não grave	muito grave ^{d,e}	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	110/960 (11.5%)	8/246 (3.3%)	OR 0.59 (0.14 para 2.54)	115 por 1.000	44 menos por 1.000 (de 97 menos para 133 mais)
Alteração morfológica	1763 (4 estudos observacionais)	grave ^a	muito grave ^{b,c}	grave ^g	não grave	associação muito forte	⊕○○○ MUITO BAIXA	318/1184 (26.9%)	16/579 (2.8%)	OR 0.13 (0.04 para 0.45)	269 por 1.000	223 menos por 1.000 (de 254 menos para 127 menos)
Supranumerário	5111 (15 estudos observacionais)	grave ^a	muito grave ^{b,c}	não grave	não grave	forte associação	⊕○○○ MUITO BAIXA	541/3883 (13.9%)	11/1228 (0.9%)	OR 0.21 (0.07 para 0.66)	139 por 1.000	106 menos por 1.000 (de 128 menos para 43 menos)

Abreviaturas: FP- Fissura palatal; FL±P – Fissura labial com ou sem envolvimento de palato; OR – Odds ratio; IC95% Intervalo de confiança de 95%;

Notas: a – Os estudos apresentaram risco moderado de viés de acordo com a *Newcastle-Ottawa Scale*; b – Inconsistência dos IC95% entre os estudos; c - A heterogeneidade entre os estudos foi alta (I²>50%); d – O IC95% incluiu o valor 1; e – O tamanho amostral ótimo não foi atendido; f – Os estudos não especificaram o critério utilizado para diagnosticar as anomalias; g – Os estudos agruparam diferentes tipos de anomalias em um único grupo de anomalias morfológicas.

Tabela 4 – Análise da certeza da evidência GRADE para as meta-análises que avaliaram a associação entre o tipo de fissura e anomalias dentárias.

Anomalia	Análise da certeza da evidência						Sumário de Resultados					
	Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC95%)	Efeitos absolutos potenciais	
								FL±P	FP		Risco FL±P	Diferença de risco FP
Taurodontismo	1705 (5 estudos observacionais)	grave ^a	muito grave ^{b,c}	não grave	grave ^d	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	405/1320 (30.7%)	159/385 (41.3%)	OR 1.43 (0.33 para 6.15)	307 por 1.000	81 mais por 1.000 (de 179 menos para 425 mais)

Abreviaturas: FP- Fissura palatal; FL±P – Fissura labial com ou sem envolvimento de palato; OR – Odds ratio; IC95% Intervalo de confiança de 95%;

Notas: a – Os estudos apresentaram risco moderado de viés de acordo com a *Newcastle-Ottawa Scale*; b – Inconsistência dos IC95% entre os estudos; c - A heterogeneidade entre os estudos foi alta ($I^2 > 50\%$); d – O IC95% incluiu o valor 1; e – O tamanho amostral ótimo não foi atendido; f – Os estudos não especificaram o critério utilizado para diagnosticar as anomalias; g – Os estudos agruparam diferentes tipos de anomalias em um único grupo de anomalias morfológicas.

Tabela 5 – Análise da certeza da evidência GRADE para as meta-análises que avaliaram a associação entre a lateralidade da fissura e anomalias dentárias.

Anomalia	Análise da certeza da evidência										Sumário de Resultados			
	Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC95%)	Efeitos absolutos potenciais			
								Unilateral	Bilateral		Risco unilateral	Diferença de risco bilateral		
Agensia	676 (6 estudos observacionais)	grave ^a	grave ^b	não grave	grave ^c	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	292/467 (62.5%)	152/209 (72.7%)	OR 1.43 (0.89 para 2.30)	625 por 1.000	79 mais por 1.000 (de 28 menos para 168 mais)		
Hipoplasia do esmalte	174 (2 estudos observacionais)	grave ^a	muito grave ^{b,d}	grave ^e	muito grave ^{c,f}	forte associação	⊕○○○ MUITO BAIXA	46/115 (40.0%)	38/59 (64.4%)	OR 4.11 (0.35 para 48.13)	400 por 1.000	333 mais por 1.000 (de 211 menos para 570 mais)		
Microdontia	262 (2 estudos observacionais)	grave ^a	muito grave ^{b,c}	não grave	muito grave ^{c,f}	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	72/163 (44.2%)	41/99 (41.4%)	OR 1.34 (0.17 para 10.28)	442 por 1.000	73 mais por 1.000 (de 323 menos para 449 mais)		
Supranumerário	408 (4 estudos observacionais)	grave ^a	não grave	não grave	muito grave ^{c,f}	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	170/258 (65.9%)	110/150 (73.3%)	OR 1.36 (0.86 para 2.14)	659 por 1.000	65 mais por 1.000 (de 35 menos para 146 mais)		

Abreviaturas: OR – Odds ratio; IC95% Intervalo de confiança de 95%;

Notas: a – Os estudos apresentaram risco moderado de viés de acordo com a *Newcastle-Ottawa Scale*; b – Inconsistência dos IC95% entre os estudos; c – O IC95% incluiu o valor 1; d – A heterogeneidade entre os estudos foi alta ($I^2 > 50%$); e – Os estudos não especificaram o critério utilizado para diagnosticar as anomalias; f – O tamanho amostral ótimo não foi atendido.

4 DISCUSSÃO

Em reuniões de consenso entre experts sobre anomalias craniofaciais promovidas pela Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2001, destacou-se a necessidade de que estudos sobre FLP fossem multicêntricos a fim de se obter um grande número amostral para se ter poder suficiente para confirmar achados de associação.¹¹³ No entanto, no que concerne as pesquisas sobre AD associadas às FLP, observa-se a condução de vários estudos independentes com amostras limitadas. Neste sentido, a realização de meta-análises pode contribuir para verificar possíveis associações entre essas alterações, uma vez que possibilita o aumento do tamanho da amostra.

Duas revisões sistemáticas^{114, 115} foram realizadas previamente visando avaliar as AD associadas às FLP. Esses estudos, porém, incluíram em suas análises apenas indivíduos “afetados” ou “não afetados” por fissuras, não levando em consideração os diferentes fenótipos do defeito. Ao nosso conhecimento, este é o primeiro estudo de revisão sistemática e meta-análise que avaliou a associação entre os diferentes fenótipos das fissuras e AD. Ademais, a estratégia de busca da presente revisão englobou um maior número de estudos em relação aos trabalhos anteriores, indicando que a análise da literatura disponível tenha se dado de forma mais abrangente. Realizou-se ainda, no presente estudo, análise da qualidade da evidência, o que não foi observado nos trabalhos prévios.

Na presente revisão, ao analisarmos a ocorrência de AD entre indivíduos com e sem FLP, indivíduos com fissuras apresentaram uma chance de 25 vezes de ter agenesia dentária em relação aos indivíduos sem fissura. Fatores locais, como o próprio defeito da fissura e traumas decorrentes de procedimentos cirúrgicos para reparo dessas, podem resultar na deficiência do tecido mesenquimal, ou ainda, causar danos ao suplemento sanguíneo necessário para a adequada formação dos germes dentários.^{9, 16} Fatores genéticos também parecem ser responsáveis pela concomitância da agenesia dentária e FLP. Mutações dos genes *MSX1* e *PAX9*, conhecidos por contribuir para o desenvolvimento dentário e craniofacial, têm sido associadas à ocorrência de agenesia dentária tanto na área da fissura, quanto fora dela.¹¹⁶ Heterogeneidade considerável foi observada nesta meta-análise, mesmo após análise de sensibilidade, o que pode estar relacionados aos diferentes métodos de obtenção dos dados. Os estudos Abd et al.⁹³ e Kamble et al.¹⁰² foram do tipo transversal e contaram com a realização de exame clínico, enquanto que os demais estudos incluídos^{9, 16, 29, 81} nesta análise foram do tipo coorte retrospectivo e utilizaram radiografias e prontuários.

Dentes supranumerários também foram associados às FLP no presente estudo, no entanto, dentre os estudos incluídos na meta-análise^{9, 16, 29, 81, 93, 102}, apenas Yezioro et al.¹⁶ observaram associação significativa entre dentes supranumerários e AD. Sugere-se que a ausência de fusão entre os processos nasais mediais e maxilares resulte na fragmentação da lâmina dentária ou na divisão dos germes dos dentes em desenvolvimento possa explicar a presença de dentes supranumerários em indivíduos com FLP.^{90,10}

Associação entre DDE e FLP também foi observada nesta revisão. Apesar desse achado ser baseado em apenas dois estudos, nota-se plausibilidade biológica entre esses eventos.^{111, 112} A amelogênese é influenciada por fatores locais, sistêmicos e genéticos.¹¹⁷ Procedimentos cirúrgicos durante os estágios críticos de desenvolvimento do esmalte dentário podem causar traumas e contribuir para o desenvolvimento destes defeitos.¹¹² Além disso, polimorfismos no gene *AMELX*, responsável por desempenhar papel fundamental na organização da estrutura do esmalte, foram encontrados com maior frequência entre indivíduos com FLP, independente da presença de DDE, sugerindo que esse gene também pode estar relacionado à etiologia das fissuras.¹¹⁸ Futuros estudos que busquem investigar essa associação devem considerar critérios atuais e clínicos para a classificação dos DDE.¹¹⁷

Similarmente, a frequência de microdontia foi significativamente associada à presença de FLP. Estudos sugerem que essa anomalia represente uma expressão parcial da mesma falha envolvida na causa da agenesia, ou que ainda pode estar relacionada ao potencial de crescimento limitado de indivíduos com FLP.^{9, 95} Dos três estudos incluídos, Cakan et al.⁹ e Yezioro et al.¹⁶ observaram associação significativa entre microdontia e a presença de FLP, enquanto que De Lima²⁹ não observou tal associação. Observou-se que a estimativa do efeito apresentou amplo IC, o que pode estar relacionado ao tamanho amostral dos estudos incluídos.

Encontrou-se ainda no presente estudo, associação significativa entre taurodontismo e a presença de FLP. Essa AD é considerada um indicador de instabilidades no desenvolvimento,²² porém, pouco se sabe sobre os eventos responsáveis por sua causa. Os estudos incluídos nesta meta-análise apresentaram resultados contrastantes, enquanto De Lima et al.²⁹ e Yezioro et al.¹⁶ não observaram associação entre taurodontismo e a presença de FLP, Melo Filho²² et al. e Weckwerth et al.,²³ encontraram maior frequência de taurodontismo entre indivíduos com FLP em relação aos sem FLP. Apesar das diferenças, notou-se padronização nos métodos de obtenção de dados – prontuários e radiografias – para todos os estudos incluídos,^{16, 22, 23, 29} sendo o critério proposto por Lai e Seow (1989)¹¹⁹ para diagnóstico de taurodontismo o mais utilizado.^{16, 22, 23}

Em relação ainda às anomalias morfológicas, não se observou associação entre dilaceração radicular e a presença de FLP. Sabe-se que a dilaceração radicular está relacionada à traumas locais e/ou falta de espaço nas arcadas dentárias.²³ Apenas dois estudos foram incluídos nesta meta-análise^{16, 23} e observou-se heterogeneidade substancial entre esses. Além disso, diferentes critérios diagnósticos foram utilizados pelos autores, Yezioro et al.¹⁶ consideraram apenas dilacerações “radiograficamente evidentes”, enquanto que Weckwerth et al.²³ utilizaram critérios mais bem definidos, estabelecendo o diagnóstico de dilaceração radicular em casos nos quais a angulação entre o ápice e o longo eixo da raiz fosse maior ou igual a 90°. Observou-se ainda que os tamanhos amostrais entre os estudos foram bastante discrepantes, de modo que o estudo de Weckwerth²³ et al. apresentou maior influência na determinação da estimativa do efeito.

Considerando os tipos de fissura em relação à sua origem embriológica, segundo a literatura, indivíduos com FP apresentam maior frequência de anomalias de modo geral, como alterações cefalométricas e problemas cardiovasculares, em comparação às FL/P.⁶ No entanto, considerando que as FL/P podem ser consideradas de maior severidade em relação às FP, espera-se que as FL/P poderiam ter mais frequência de AD. No presente estudo, indivíduos com FP apresentaram significativamente menor frequência de dentes supranumerários, dentes conoídes e demais AD do tipo morfológicas em relação àqueles com FL/P.

A menor frequência de dentes supranumerários, dentes conoídes e AD morfológicas entre indivíduos com FP quando comparado àqueles com FL/P, pode sugerir que essas AD estão relacionadas à localização embriológica da fissura. A ocorrência dessas AD está relacionada a alterações na formação do palato primário, assim como as FL/P, já as FP ocorrem em palato secundário.⁶ Em relação às AD morfológicas, é importante enfatizar que os estudos incluídos nesta análise,^{14, 70, 73, 80} agruparam uma série de anomalias – alterações de morfologia coronária, taurodontismo, microdontia, macrodontia, hipoplasia do esmalte, geminação e fusão – e as categorizaram como alterações morfológicas, evidenciando viés na mensuração do desfecho e explicando a alta heterogeneidade observada entre os estudos.

Nesta revisão sistemática não observou diferença estatisticamente significante entre os tipos de fissura e agenesia dentária, hipoplasia do esmalte, microdontia e taurodontismo. O que pode sugerir que a ocorrência de determinadas AD está relacionada a presença da fissura em si, e não aos diferentes fenótipos, ou seja, ambas alterações podem compartilhar fatores genéticos em comum.

Em relação à meta-análise que avaliou associação entre os tipos de FLP e hipoplasia, apenas dois estudos foram incluídos e heterogeneidade considerável foi observada. Ambos estudos não especificaram os critérios utilizados para o diagnóstico de hipoplasia e utilizaram prontuários e radiografias para a obtenção de dados. Paranaíba et al.,⁷¹ entretanto, utilizaram também fotografias intraorais, favorecendo o diagnóstico mais preciso de hipoplasia do esmalte, uma vez que o uso de radiografias não é indicado para o diagnóstico deste tipo de defeito e que prontuários contam com informações coletadas previamente por outros profissionais, que podem ter utilizado diferentes critérios para o diagnóstico da condição.

Alguns estudos reportam^{11, 12, 19} que indivíduos com fissuras bilaterais tendem a ter mais AD em relação àqueles com fissuras unilaterais, apresentando um maior número de dentes afetados,²⁷ anomalias em ambos os lados das arcadas dentárias¹¹ e defeitos mais extensos.¹² Entretanto, no presente estudo, nenhuma das AD avaliadas foi significativamente associada à lateralidade da fissura. Esse achado pode ser explicado pelo fato de que, na presentes meta-análise, considerou-se o número de indivíduos com AD ao invés do número de dentes afetados. Além disso, os estudos não computaram se os dentes afetados estariam dentro ou fora da área da fissura, sendo que o número de dentes com anomalias poderia ser maior em fissuras de maior extensão, como as bilaterais.¹²

Ainda em relação à lateralidade das fissuras, as análises comparando a frequência de hipoplasia e microdontia devem ser vistas com cautela, uma vez que contaram com apenas dois estudos e apresentaram alta heterogeneidade. Dentre as limitações observadas nesses estudos, o diagnóstico da hipoplasia^{19, 27} não considerou os critérios diagnóstico recomendados¹¹⁷ para este tipo de anomalia, dentre os métodos, utilizou-se radiografia¹⁹, odontogramas.²⁷ Os métodos para obtenção de dados de microdontia também diferiram,^{19, 48} dentre eles, utilizou-se prontuários, radiografias e modelos de gesso.⁴⁸

A certeza da evidência foi muito baixa para maioria das análises, com exceção da análise que avaliou a associação entre DDE e presença ou ausência de FLP, a qual foi baixa. Isso significativa que as estimativas de efeitos são incertas e que os resultados devem ser vistos com cautela. Pesquisas sobre as FLP incluem diversos desafios metodológicos, incluindo a heterogeneidade dos tipos de fissura, tamanhos amostrais reduzidos e dificuldades na randomização da amostra, uma vez que se trata de uma condição específica e que o recrutamento de indivíduos ocorre principalmente através de centros voltados ao atendimento desta população.¹²⁰ Os estudos incluídos na presente revisão apresentaram, em sua maior parte,

moderado e alto risco de viés, principalmente em função das amostras pouco representativas, ausência de cálculo amostral e critérios adequados para seleção do grupo de comparação.

Outra limitação do presente estudo está relacionada à heterogeneidade das populações avaliadas em relação à idade, tipo de dentição e tratamentos recebidos até o momento da concepção dos estudos primários. Sabe-se que fatores locais, como traumas decorrentes de procedimentos cirúrgicos podem estar associados à ocorrência de AD, de modo que a realização ou não de procedimentos operatórios deve ser considerada como variável de confusão. Os critérios para o diagnóstico das AD variaram e foram pouco definidos entre os estudos. Ademais, a maioria dos autores utilizou dados secundários provenientes de prontuários, que provavelmente foram coletados para fins não epidemiológicos, o que pode impactar nos resultados obtidos. Sugere-se que futuros estudos considerem a abordagem multicêntrica, aspectos metodológicos mais rigorosos e critérios de diagnóstico definidos para cada um dos tipos de AD.

5 CONCLUSÃO

A presente revisão sistemática da literatura concluiu que indivíduos com FLP apresentaram maior frequência de AD, incluindo agenesia, dentes supranumerários, DDE, microdontia e taurodontismo, em relação aos indivíduos sem fissura. Considerando a classificação embriológica das fissuras, indivíduos com FP apresentaram menor frequência de dentes supranumerários, dentes conoides e outras alterações morfológicas do que aqueles sem FL/P. Por fim, quanto a lateralidade da fissura, não houve diferença significativa entre a frequência de AD e fissuras unilaterais ou bilaterais.

REFERÊNCIAS

1. Bernheim N, Georges M, Malevez C, De Mey A, Mansbach A. Embryology and epidemiology of cleft lip and palate. *B-Ent*. 2006;2 Suppl 4:11-9.
2. Panamonta V, Pradubwong S, Panamonta M, Chowchuen B. Global Birth Prevalence of Orofacial Clefts: A Systematic Review. *J Med Assoc Thai*. 2015;98 Suppl 7:S11-21.
3. Mossey PA, Little J, Munger RG, Dixon MJ, Shaw WC. Cleft lip and palate. *Lancet*. 2009;374(9703):1773-85.

4. Rodrigues R, Fernandes MH, Monteiro AB, Furfuro R, Sequeira T, Silva CC, et al. SPINA classification of cleft lip and palate: A suggestion for a complement. *Arch Pediatr*. 2018;25(7):439-41.
5. Leslie EJ, Marazita ML. Genetics of cleft lip and cleft palate. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2013;163c(4):246-58.
6. Mossey PA, Modell B. Epidemiology of oral clefts 2012: an international perspective. *Front Oral Biol*. 2012;16:1-18.
7. Allori AC, Mulliken JB, Meara JG, Shusterman S, Marcus JR. Classification of Cleft Lip/Palate: Then and Now. *Cleft Palate Craniofac J*. 2017;54(2):175-88.
8. Dixon MJ, Marazita ML, Beaty TH, Murray JC. Cleft lip and palate: understanding genetic and environmental influences. *Nat Rev Genet*. 2011;12(3):167-78.
9. Cakan DG, Yilmaz RBN, Bulut FN, Aksoy A. Dental Anomalies in Different Types of Cleft Lip and Palate: Is There Any Relation? *J Craniofac Surg*. 2018;29(5):1316-21.
10. Howe BJ, Cooper ME, Vieira AR, Weinberg SM, Resick JM, Nidey NL, et al. Spectrum of dental phenotypes in nonsyndromic orofacial clefting. *J Dent Res*. 2015;94(7):905-12.
11. Kuchler EC, da Motta LG, Vieira AR, Granjeiro JM. Side of dental anomalies and taurodontism as potential clinical markers for cleft subphenotypes. *Cleft Palate Craniofac J*. 2011;48(1):103-8.
12. Lavôr JR, Lacerda RHW, Modesto A, Vieira AR. Maxillary incisor enamel defects in individuals born with cleft lip/palate. *PLoS One*. 2020;15(12):e0244506.
13. Letra A, Menezes R, Granjeiro JM, Vieira AR. Defining subphenotypes for oral clefts based on dental development. *J Dent Res*. 2007;86(10):986-91.
14. Menezes R, Vieira AR. Dental anomalies as part of the cleft spectrum. *Cleft Palate Craniofac J*. 2008;45(4):414-9.
15. Nicholls W. Dental anomalies in children with cleft lip and palate in Western Australia. *Eur J Dent*. 2016;10(2):254-8.
16. Yezioro-Rubinsky S, Eslava-Schmalbach JH, Otero L, Rodriguez-Aguirre SA, Duque AM, Campos FM, et al. Dental Anomalies in Permanent Teeth Associated With Nonsyndromic Cleft Lip and Palate in a Group of Colombian Children. *Cleft Palate Craniofac J*. 2020;57(1):73-9.
17. Costa CH, Diniz LV, Lacerda RH, Forte FD, Sampaio FC. Prevalence of dental anomalies in patients with cleft lip and palate, Paraiba, Brazil: clinic and radiographic study. *Acta Odontol Latinoam*. 2012;25(2):181-5.

18. Mangione F, Nguyen L, Foumou N, Bocquet E, Dursun E. Cleft palate with/without cleft lip in French children: radiographic evaluation of prevalence, location and coexistence of dental anomalies inside and outside cleft region. *Clin Oral Investig*. 2018;22(2):689-95.
19. Al Jamal GA, Hazza'a AM, Rawashdeh MA. Prevalence of dental anomalies in a population of cleft lip and palate patients. *Cleft Palate Craniofac J*. 2010;47(4):413-20.
20. Navas-Aparicio MDC. Prevalence of supernumerary teeth in cleft lip and palate patients by analysing orthopantomographies. *Rev Esp Cir Oral Maxilofac*. 2017;39(3):171-8.
21. Eslami N, Majidi MR, Aliakbarian M, Hasanzadeh N. Prevalence of dental anomalies in patients with cleft lip and palate. *J Craniofac Surg*. 2013;24(5):1695-8.
22. Melo Filho MR, Nogueira dos Santos LA, Barbosa Martelli DR, Silveira MF, Esteves da Silva M, de Barros LM, et al. 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*. 2015;120(6):744-50.
23. Weckwerth GM, Santos CF, Brozoski DT, Centurion BS, Pagin O, Lauris JR, et al. Taurodontism, Root Dilaceration, and Tooth Transposition: A Radiographic Study of a Population With Nonsyndromic Cleft Lip and/or Palate. *Cleft Palate Craniofac J*. 2016;53(4):404-12.
24. Shen CA, Guo R, Li W. Enamel defects in permanent teeth of patients with cleft lip and palate: a cross-sectional study. *J Int Med Res*. 2019;47(5):2084-96.
25. Heliovaara A, Ranta R, Rautio J. Dental abnormalities in permanent dentition in children with submucous cleft palate. *Acta Odontol Scand*. 2004;62(3):129-31.
26. Bartzela TN, Carels CE, Bronkhorst EM, Kuijpers-Jagtman AM. Tooth agenesis patterns in unilateral cleft lip and palate in humans. *Arch Oral Biol*. 2013;58(6):596-602.
27. Qureshi WA, Beiraghi S, Leon-Salazar V. Dental anomalies associated with unilateral and bilateral cleft lip and palate. *J Dent Child*. 2012;79(2):69-73.
28. Rullo R, Festa VM, Rullo R, Addabbo F, Chiodini P, Vitale M, et al. Prevalence of dental anomalies in children with cleft lip and unilateral and bilateral cleft lip and palate. *Eur J Paediatr Dent*. 2015;16(3):229-32.
29. de Lima PR, Faria MD, de Castro Costa M, Vieira AR. Dental anomalies in children born with clefts: a case-control study. *Cleft Palate Craniofac J*. 2012;49(6):e64-8.
30. American Academy of Pediatric Dentistry. Policy on the management of patients with cleft lip/palate and other craniofacial anomalies. The Reference Manual of Pediatric Dentistry. Chicago, Ill. 2020:521-2.

31. Lewis CW, Jacob LS, Lehmann CU. AAP SECTION ON ORAL HEALTH. The Primary Care Pediatrician and the Care of Children With Cleft Lip and/or Cleft Palate. *Pediatrics*. 2017;139(5):e20170628.
32. Rodrigues R, Fernandes MH, Bessa Monteiro A, Furfuro R, Carvalho Silva C, Vardasca R, et al. Are there any solutions for improving the cleft area hygiene in patients with cleft lip and palate? A systematic review. *Int J Dent Hyg*. 2019;17(2):130-41.
33. Booth A, Clarke M, Dooley G, Gherzi D, Moher D, Petticrew M, et al. The nuts and bolts of PROSPERO: an international prospective register of systematic reviews. *Syst Rev*. 2012;1:2.
34. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *Jama*. 2000;283(15):2008-12.
35. Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson j, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [Internet]. Canada: The Ottawa Hospital Research Institute; 2019 [cited 2021 8 Mar]. Available from: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
36. Deps TD, Angelo GL, Martins CC, Paiva SM, Pordeus IA, Borges-Oliveira AC. Association between Dental Caries and Down Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(6):e0127484.
37. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol*. 2010;25(9):603-5.
38. Meta-Analysis Workshops. Common mistakes in Meta-Analysis and How to Avoid Them Fixed-effect vs. Random-effects. Englewood (New Jersey): Meta-Analysis Workshops; [cited 2021 09 Mar]. Available from: <https://www.meta-analysis-workshops.com/pages/paperseries.php>.
39. Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2: Cochrane; 2021 [updated February 2021; cited 2021 03 Mar]. Available from: www.training.cochrane.org/handbook.
40. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations: The GRADE Working Group; 2013 [Available from: <https://gdt.grade.org/app/handbook/handbook.html>].
41. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University; 2020 [Available from: grade.org].

42. Dahllof G, Ussisoo-Joandi R, Ideberg M, Modeer T. Caries, gingivitis, and dental abnormalities in preschool children with cleft lip and/or palate. *Cleft Palate J.* 1989;26(3):233-7.
43. Lehtonen V, Anttonen V, Ylikontiola LP, Koskinen S, Pesonen P, Sandor GK. Dental anomalies associated with cleft lip and palate in Northern Finland. *Eur J Paediatr Dent.* 2015;16(4):327-32.
44. Suzuki A, Nakano M, Yoshizaki K, Yasunaga A, Haruyama N, Takahashi I. A Longitudinal Study of the Presence of Dental Anomalies in the Primary and Permanent Dentitions of Cleft Lip and/or Palate Patients. *Cleft Palate Craniofac J.* 2017;54(3):309-20.
45. Aizenbud D, Camasuvi S, Peled M, Brin I. Congenitally missing teeth in the Israeli cleft population. *Cleft Palate Craniofac J.* 2005;42(3):314-7.
46. Aizenbud D, Coval M, Hazan-Molina H, Harari D. Isolated soft tissue cleft lip: epidemiology and associated dental anomalies. *Oral Dis.* 2011;17(2):221-31.
47. Akcam MO, Evirgen S, Uslu O, Memikoglu UT. Dental anomalies in individuals with cleft lip and/or palate. *Eur J Orthod.* 2010;32(2):207-13.
48. Al-Kharboush GH, Al-Balkhi KM, Al-Moammar K. The prevalence of specific dental anomalies in a group of Saudi cleft lip and palate patients. *Saudi Dent J.* 2015;27(2):75-80.
49. Baek SH, Kim NY. Congenital missing permanent teeth in Korean unilateral cleft lip and alveolus and unilateral cleft lip and palate patients. *Angle Orthod.* 2007;77(1):88-93.
50. Bartzela TN, Carels CE, Bronkhorst EM, Ronning E, Rizell S, Kuijpers-Jagtman AM. Tooth agenesis patterns in bilateral cleft lip and palate. *Eur J Oral Sci.* 2010;118(1):47-52.
51. Berniczei-Royko A, Tappe JH, Krinner A, Gredes T, Vegh A, Gabor K, et al. Radiographic Study of the Prevalence and Distribution of Hypodontia Associated with Unilateral and Bilateral Cleft Lip and Palate in a Hungarian Population. *Med Sci Monit.* 2016;22:3868-85.
52. Carpentier S, Ghijselings E, Schoenaers J, Carels C, Verdonck A. Enamel defects on the maxillary premolars in patients with cleft lip and/or palate: a retrospective case-control study. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2014;15(3):159-65.
53. Celikoglu M, Buyuk SK, Sekerci AE, Cantekin K, Candirli C. Maxillary dental anomalies in patients with cleft lip and palate: a cone beam computed tomography study. *J Clin Pediatr Dent.* 2015;39(2):183-6.
54. da Silva AP, Costa B, de Carvalho Carrara CF. Dental anomalies of number in the permanent dentition of patients with bilateral cleft lip: radiographic study. *Cleft Palate Craniofac J.* 2008;45(5):473-6.

55. De Stefani A, Bruno G, Balasso P, Mazzoleni S, Baciliero U, Gracco A. Prevalence of Hypodontia in Unilateral and Bilateral Cleft Lip and Palate Patients Inside and Outside Cleft Area: A Case-Control Study. *J Clin Pediatr Dent.* 2019;43(2):126-30.
56. Franco de Carvalho L, Tavano O. Agenesias dentais em fissurados do Centro Pró-Sorriso - Universidade José do Rosário Vellano. *Rev Gaúcha de Odontol.* 2008;56(1):39-45.
57. Haataja J, Haavikko K, Ranta R. Hypodontia and supernumerary teeth in Finnish children affected with facial clefts. An orthopantomographic and clinical study. *Suom Hammaslaak Toim.* 1971;67(6):303-11.
58. Jamilian A, Jamilian M, Darnahal A, Hamed R, Mollaei M, Toopchi S. Hypodontia and supernumerary and impacted teeth in children with various types of clefts. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2015;147(2):221-5.
59. Jamilian A, Showkatbakhsh R, Darnahal A, Baniasad N, Kamali Z. Prevalence of Dental Anomalies in Children with Different Types of Cleft. *Dent Med Probl.* 2015;52(2):192-6.
60. Jordan RE, Kraus BS, Neptune CM. Dental abnormalities associated with cleft lip and/or palate. *Cleft Palate J.* 1966;3:22-55.
61. Kraus BS, Jordan RE, Pruzansky S. Dental abnormalities in the deciduous and permanent dentitions of individuals with cleft lip and palate. *J Dent Res.* 1966;45(6):1736-46.
62. Lai MC, King NM, Wong HM. Abnormalities of maxillary anterior teeth in Chinese children with cleft lip and palate. *Cleft Palate Craniofac J.* 2009;46(1):58-64.
63. Lopes LD, Mattos BS, Andre M. Anomalies in number of teeth in patients with lip and/or palate clefts. *Braz Dent J.* 1991;2(1):9-17.
64. Lopez-Gimenez A, Silvestre-Rangil J, Silvestre FJ, Paredes-Gallardo V. Tooth agenesis code (TAC) in complete unilateral and bilateral cleft lip and palate patients. *Odontol.* 2018;106(3):257-65.
65. Menezes C, de Arruda JA, Silva LV, Monteiro JL, Caribe P, Alvares P, et al. Nonsyndromic cleft lip and/or palate: A multicenter study of the dental anomalies involved. *J Clin Exp Dent.* 2018;10(8):e746-e50.
66. Menezes LMD, Rizzatto SMD, Azeredo F, Vargas DA. Characteristics and distribution of dental anomalies in a Brazilian cleft population. *J Dent Sci.* 2010;25(2):137-41.
67. Mikulewicz M, Oginski T, Gedrange T, Berniczei-Royko A, Prussak E. Prevalence of second premolar hypodontia in the Polish cleft lip and palate population. *Med Sci Monit.* 2014;20:355-60.
68. Nagai I, Fujiki Y, Fuchihata H, Yoshimoto T. Supernumerary Tooth Associated With Cleft Lip And Palate. *J Am Dent Assoc.* 1965;70:642-7.

69. Oliveira DFB, Capelozza ALA, Carvalho IMMd. Alterações de desenvolvimento dentário em fissurados. *Rev Assoc Paul Cir Dent.* 1996;50(1):83-6.
70. Padricelli G, Monsurrò A, Grassia V, Perillo L. The frequency of dental anomalies in subjects with cleft lip and palate. *Mondo Ortod.* 2012;37(2):46-55.
71. Paranaíba LM, Coletta RD, Swerts MS, Quintino RP, de Barros LM, Martelli-Junior H. Prevalence of Dental Anomalies in Patients With Nonsyndromic Cleft Lip and/or Palate in a Brazilian Population. *Cleft Palate Craniofac J.* 2013;50(4):400-5.
72. Pegelow M, Alqadi N, Karsten AL. The prevalence of various dental characteristics in the primary and mixed dentition in patients born with non-syndromic unilateral cleft lip with or without cleft palate. *Eur J Orthod.* 2012;34(5):561-70.
73. Polaczek T. Occurrence of atypically shaped teeth in patients with cleft palate. *Czas Stomatol.* 1977;30(12):1075-82.
74. Polaczek T. Incidence of supernumerary teeth in patients with cleft of the primary and secondary palate. *Czas Stomatol.* 1978;31(7):665-72.
75. Raducanu AM, Didilescu AC, Feraru IV, Dumitrache MA, Hantoiu TA, Ionescu E. Considerations on morphological abnormalities of permanent teeth in children with cleft lip and palate. *Rom J Morphol Embryol.* 2015;56(2):453-7.
76. Ranta R, Stegars T, Rintala AE. Correlations of hypodontia in children with isolated cleft palate. *Cleft Palate J.* 1983;20(2):163-5.
77. Rengifo Reina HA. Caracterización dental de niños colombianos con hendiduras labio palatinas no sindrómicas. *Rev Odontol Mex.* 2016;20(3):179-86.
78. Ribeiro LL, Teixeira Das Neves L, Costa B, Ribeiro Gomide M. 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(2):172-5.
79. Sa J, Mariano LC, Cangucu D, Coutinho TS, Hoshi R, Medrado AP, et al. Dental Anomalies in a Brazilian Cleft Population. *Cleft Palate Craniofac J.* 2016;53(6):714-9.
80. Saele P, Osthus E, Adalen S, Nasir EF, Mustafa M. Pattern of clefts and dental anomalies in six-year-old children: a retrospective observational study in western Norway. *Acta Odontol Scand.* 2017;75(2):100-5.
81. Schroeder DC, Green LJ. Frequency of dental trait anomalies in cleft, sibling, and noncleft groups. *J Dent Res.* 1975;54(4):802-7.
82. Schwartz JP, Somensi DS, Yoshizaki P, Reis LL, de Cassia Moura Carvalho Lauris R, da Silva Filho OG, et al. Prevalence of dental anomalies of number in different subphenotypes of isolated cleft palate. *Dental Press J Orthod.* 2014;19(1):55-9.

83. Shapira Y, Lubit E, Kuftinec MM. Congenitally missing second premolars in cleft lip and cleft palate children. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1999;115(4):396-400.
84. Shapira Y, Lubit E, Kuftinec MM. Hypodontia in children with various types of clefts. *Angle Orthod.* 2000;70(1):16-21.
85. Smolarska M. Abnormalities concerning the number of upper permanent incisors in children with cleft palate. *Czas Stomatol.* 1973;26(5):519-22.
86. Smolarska M. Abnormalities in the number of upper deciduous incisors in children with a cleft palate. *Czas Stomatol.* 1976;29(12):1135-41.
87. Tan ELY, Kuek MC, Wong HC, Ong SAK, Yow M. Secondary Dentition Characteristics in Children With Nonsyndromic Unilateral Cleft Lip and Palate: A Retrospective Study. *Cleft Palate Craniofac J.* 2018;55(4):582-9.
88. Tereza GP, Carrara CF, Costa B. Tooth abnormalities of number and position in the permanent dentition of patients with complete bilateral cleft lip and palate. *Cleft Palate Craniofac J.* 2010;47(3):247-52.
89. Vicci JG, Razuk CG, Carvalho IMMd. Ocorrência de anodontia do incisivo central superior em pessoas com fissura de lábio e/ou palato. *Salusvita.* 2006;25(2):51-60.
90. Vichi M, Franchi L. Abnormalities of the maxillary incisors in children with cleft lip and palate. *ASDC J Dent Child.* 1995;62(6):412-7.
91. Viguera Gómez O, Fernández Villavicencio MÁ, Villanueva Vilchis MdC. Prevalencia de dientes supernumerarios en niños con labio y/o paladar fisurado. *Rev Odontol Mex.* 2015;19(2):81-8.
92. Wu TT, Chen PK, Lo LJ, Cheng MC, Ko EW. The characteristics and distribution of dental anomalies in patients with cleft. *Chang Gung Med J.* 2011;34(3):306-14.
93. Abd Rahman N, Abdullah N, Samsudin AR, Naing Mohd Ayub Sadiq L. Dental anomalies and facial profile abnormality of the non-syndromic cleft lip and palate children in kelantan. *Malays J Med Sci.* 2004;11(2):41-51.
94. Amaratunga NA. An analysis of incidence of enamel hypoplasia in children with different types of cleft lip and palate. *Odontostomatol Trop.* 1987;10(2):107-10.
95. Bezerra BT, Pinho JNA, Da Silva LCF. Tooth abnormalities in individuals with unilateral alveolar clefts: A comparison between sides using cone-beam computed tomography. *J Clin Exp Dent.* 2017;9(10):e1195-e200.
96. Camporesi M, Baccetti T, Marinelli A, Defraia E, Franchi L. Maxillary dental anomalies in children with cleft lip and palate: a controlled study. *Int J Paediatr Dent.* 2010;20(6):442-50.

97. Eerens K, Vlietinck R, Heidbuchel K, Van Olmen A, Derom C, Willems G, et al. Hypodontia and tooth formation in groups of children with cleft, siblings without cleft, and nonrelated controls. *Cleft Palate Craniofac J.* 2001;38(4):374-8.
98. Galante JM, Costa B, de Carvalho Carrara CF, Gomide MR. Prevalence of enamel hypoplasia in deciduous canines of patients with complete cleft lip and palate. *Cleft Palate Craniofac J.* 2005;42(6):675-8.
99. Gomes AC, Neves LT, Gomide MR. Enamel defects in maxillary central incisors of infants with unilateral cleft lip. *Cleft Palate Craniofac J.* 2009;46(4):420-4.
100. Gutiérrez Guerra I, Valenzuela Rivera O. Alteraciones de Número en Dentición de Pacientes entre 2 y 12 Años de Edad con Disrafias Labio Alvéolo Palatina Atendidos en la Unidad de Odontopediatría del Hospital Regional Antofagasta, Chile. *Int j odontostomatol.* 2014;8(3):481-90.
101. Hurtado AM, Rojas LM, Sanchez DM, García AM, Ortíz MA, Aguirre AF. Prevalencia de caries y alteraciones dentales en niños con labio fisurado y paladar hendido de una fundación de Santiago de Cali. *Rev Estomat.* 2008;16(1):13-7.
102. Kamble S, Hiremath SS, Puranik MP, Gaikwad R, Biradar A, Gadbail AR, et al. Dental caries and dental anomalies in children with cleft lip and cleft palate in Bengaluru city, India. *World J Dent.* 2017;8(4):304-8.
103. Lacerda RHW, Machado da Costa CH, Vilar de Oliveira Diniz L, Soares Forte FD, Correia Sampaio F. Prevalência de defeitos de esmalte em indivíduos portadores de fissuras labiopalatinas da Paraíba, Brasil. *Rev Cuba Estomatol.* 2012;49(1).
104. Maciel SP, Costa B, Gomide MR. Difference in the prevalence of enamel alterations affecting central incisors of children with complete unilateral cleft lip and palate. *Cleft Palate Craniofac J.* 2005;42(4):392-5.
105. Malanczuk T, Opitz C, Retzlaff R. Structural changes of dental enamel in both dentitions of cleft lip and palate patients. *J Orofac Orthop.* 1999;60(4):259-68.
106. Ruiz LA, Maya RR, D'Alpino PH, Atta MT, da Rocha Svizero N. Prevalence of enamel defects in permanent teeth of patients with complete cleft lip and palate. *Cleft Palate Craniofac J.* 2013;50(4):394-9.
107. Sundell AL, Nilsson AK, Ullbro C, Twetman S, Marcusson A. Caries prevalence and enamel defects in 5- and 10-year-old children with cleft lip and/or palate: A case-control study. *Acta Odontol Scand.* 2016;74(2):90-5.

108. Tamburini ABF, Rodrigues YHP, Martelli DRB, Barros LMD, Andrade RSd, Machado RA, et al. Anomalias dentárias na dentição decídua de pacientes com fissuras orais não sindrômicas. *Rev Bras Saude Mater Infant*. 2020;20(1):257-63.
109. Vanzin GD, Yamazaki K. Prevalência de anomalias dentárias de número em pacientes portadores de fissura de lábio e palato. *J Dent Sci*. 2002;17(35):49-56.
110. Matern O, Sauleau EA, Tschill P, Perrin-Schmitt F, Grollemund B. Left-sided predominance of hypodontia irrespective of cleft sidedness in a French population. *Cleft Palate Craniofac J*. 2012;49(3):e1-5.
111. Chopra A, Lakhanpal M, Rao NC, Gupta N, Vashisth S. Oral health in 4-6 years children with cleft lip/palate: a case control study. *N Am J Med Sci*. 2014;6(6):266-9.
112. Kulas A, Illge C, Bekes K, Eckert AW, Fuhrmann RA, Hirsch C. Structural color changes in permanent enamel of patients with cleft lip and palate: a case-control study. *J Orofac Orthop*. 2016;77(1):45-51.
113. World Health Organization. Management of Noncommunicable Diseases. Global strategies to reduce the health-care burden of craniofacial anomalies: report of WHO meetings on International Collaborative Research on Craniofacial Anomalies [Internet]. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2001 [cited 2021 23 Jun]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42594>.
114. Marzouk T, Alves IL, Wong CL, DeLucia L, McKinney CM, Pendleton C, et al. Association between Dental Anomalies and Orofacial Clefts: A Meta-analysis. *JDR Clin Trans Res*. 2020:2380084420964795.
115. Tannure PN, Oliveira CA, Maia LC, Vieira AR, Granjeiro JM, Costa Mde C. Prevalence of dental anomalies in nonsyndromic individuals with cleft lip and palate: a systematic review and meta-analysis. *Cleft Palate Craniofac J*. 2012;49(2):194-200.
116. Seo YJ, Park JW, Kim YH, Baek SH. Associations between the risk of tooth agenesis and single-nucleotide polymorphisms of MSX1 and PAX9 genes in nonsyndromic cleft patients. *Angle Orthod*. 2013;83(6):1036-42.
117. Ghanim A, Elfrink M, Weerheijm K, Mariño R, Manton D. A practical method for use in epidemiological studies on enamel hypomineralisation. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2015;16(3):235-46.
118. Oliveira FV, Dionísio TJ, Neves LT, Machado MA, Santos CF, Oliveira TM. Amelogenin gene influence on enamel defects of cleft lip and palate patients. *Braz Oral Res*. 2014;28: S1806-83242014000100245.

119. Lai PY, Seow WK. A controlled study of the association of various dental anomalies with hypodontia of permanent teeth. *Pediatr Dent*. 1989;11(4):291-6.
120. Stock NM, Humphries K, Pourcain BS, Bailey M, Persson M, Ho KM, et al. Opportunities and Challenges in Establishing a Cohort Study: An Example From Cleft Lip/Palate Research in the United Kingdom. *Cleft Palate Craniofac J*. 2016;53(3):317-25.

Apêndice 1 - Bases de dados e estratégia de busca.

PubMed (19/05/2020)	
#16 (52502)	#4 (34166)
(((Tooth abnormalities[MeSH Terms]) OR (Tooth, supernumerary[MeSH Terms])) OR (Tooth, impacted[MeSH Terms])) OR (Dentes fusionados[MeSH Terms])) OR (Anodontia[MeSH Terms])) OR (Tooth eruption, ectopic[MeSH Terms])) OR (Hypercementosis[MeSH Terms])) OR (Dental enamel hypoplasia[MeSH Terms])) OR (Fluorosis, dental[MeSH Terms])) OR (Taurodontism[Supplementary Concept])) OR ("Tooth abnormalities"[Title/Abstract])) OR ("Tooth supernumerary"[Title/Abstract])) OR ("Tooth impacted"[Title/Abstract])) OR ("Dentes fusionados"[Title/Abstract])) OR (Anodontia[Title/Abstract])) OR ("Tooth eruption ectopic"[Title/Abstract])) OR (Hypercementosis[Title/Abstract])) OR ("Dental enamel hypoplasia"[Title/Abstract])) OR ("Fluorosis dental"[Title/Abstract])) OR (Taurodontism[Title/Abstract])) OR (Dental anomal*[Title/Abstract])) OR (Microdontia[Title/Abstract])) OR ("Tooth malposition"[Title/Abstract])) OR ("Teeth malposition"[Title/Abstract])) OR ("Tooth transposition"[Title/Abstract])) OR ("Teeth transposition"[Title/Abstract])) OR ("Tooth rotation"[Title/Abstract])) OR ("Tooth agenesis"[Title/Abstract])) OR ("Teeth agenesis"[Title/Abstract])) OR (Hypodontia[Title/Abstract])) OR ("Rotated tooth"[Title/Abstract])) OR ("Rotated teeth"[Title/Abstract])) OR (Dilaceration[Title/Abstract])) OR ("Developmental defects of enamel"[Title/Abstract])) OR (Hypoplasia[Title/Abstract])) OR ("Developmental dental defects"[Title/Abstract])) OR ("Enamel hypomineralization"[Title/Abstract])) OR ("Enamel hypomineralisation"[Title/Abstract])) OR ("Molar incisor hypomineralization"[Title/Abstract])) OR ("Molar incisor hypomineralisation"[Title/Abstract])) OR (MIH[Title/Abstract]))	((((((((((Cleft lip[MeSH Terms]) OR (Cleft palate[MeSH Terms])) OR ("Cleft lip"[Title/Abstract])) OR ("Cleft palate"[Title/Abstract])) OR ("Cleft lip palate"[Title/Abstract])) OR ("Oral cleft"[Title/Abstract])) OR ("Orofacial cleft"[Title/Abstract])) OR (CLP[Title/Abstract])) OR (NSCLP[Title/Abstract])) OR ("Nonsyndromic cleft"[Title/Abstract])) OR ("Non syndromic oral cleft"[Title/Abstract]))
#17 (n=1837)	
(((Tooth abnormalities[MeSH Terms]) OR (Tooth, supernumerary[MeSH Terms])) OR (Tooth, impacted[MeSH Terms])) OR (Dentes fusionados[MeSH Terms])) OR (Anodontia[MeSH Terms])) OR (Tooth eruption, ectopic[MeSH Terms])) OR (Hypercementosis[MeSH Terms])) OR (Dental enamel hypoplasia[MeSH Terms])) OR (Fluorosis, dental[MeSH Terms])) OR (Taurodontism[Supplementary Concept])) OR ("Tooth abnormalities"[Title/Abstract])) OR ("Tooth supernumerary"[Title/Abstract])) OR ("Tooth impacted"[Title/Abstract])) OR ("Dentes fusionados"[Title/Abstract])) OR (Anodontia[Title/Abstract])) OR ("Tooth eruption ectopic"[Title/Abstract])) OR (Hypercementosis[Title/Abstract])) OR ("Dental enamel hypoplasia"[Title/Abstract])) OR ("Fluorosis dental"[Title/Abstract])) OR (Taurodontism[Title/Abstract])) OR (Dental anomal*[Title/Abstract])) OR (Microdontia[Title/Abstract])) OR ("Tooth malposition"[Title/Abstract])) OR ("Teeth malposition"[Title/Abstract])) OR ("Tooth transposition"[Title/Abstract])) OR ("Teeth transposition"[Title/Abstract])) OR ("Tooth rotation"[Title/Abstract])) OR ("Tooth agenesis"[Title/Abstract])) OR ("Teeth agenesis"[Title/Abstract])) OR (Hypodontia[Title/Abstract])) OR ("Rotated tooth"[Title/Abstract])) OR ("Rotated teeth"[Title/Abstract])) OR (Dilaceration[Title/Abstract])) OR ("Developmental defects of enamel"[Title/Abstract])) OR (Hypoplasia[Title/Abstract])) OR ("Developmental dental defects"[Title/Abstract]))	

OR ("Enamel hypomineralization"[Title/Abstract]) OR ("Enamel hypomineralisation"[Title/Abstract]) OR ("Molar incisor hypomineralization"[Title/Abstract]) OR ("Molar incisor hypomineralisation"[Title/Abstract]) OR (MIH[Title/Abstract]) AND (((((((((((Cleft lip[MeSH Terms]) OR (Cleft palate[MeSH Terms])) OR ("Cleft lip"[Title/Abstract]) OR ("Cleft palate"[Title/Abstract]) OR ("Cleft lip palate"[Title/Abstract]) OR ("Oral cleft"[Title/Abstract]) OR ("Orofacial cleft"[Title/Abstract]) OR (CLP[Title/Abstract]) OR (NSCLP[Title/Abstract]) OR ("Nonsyndromic cleft"[Title/Abstract]) OR ("Non syndromic oral cleft"[Title/Abstract]))

Scopus (19/05/2020)	
#15 (62514)	#12 (46153)
<p>(TITLE-ABS-KEY ("T??th abnormalities") OR TITLE-ABS-KEY ("T??th supernumerary") OR TITLE-ABS-KEY ("T??th impacted") OR TITLE-ABS-KEY ("Dentes fusionados") OR TITLE-ABS-KEY (anodontia) OR TITLE-ABS-KEY ("T??th eruption ectopic") OR TITLE-ABS-KEY (hypercementosis) OR TITLE-ABS-KEY ("Dental enamel hypoplasia") OR TITLE-ABS-KEY ("Fluorosis dental") OR TITLE-ABS-KEY (taurodontism) OR TITLE-ABS-KEY ("Dental anomalies") OR TITLE-ABS-KEY (microdontia) OR TITLE-ABS-KEY ("Tooth malposition") OR TITLE-ABS-KEY ("T??th rotation") OR TITLE-ABS-KEY ("T??th agenesis") OR TITLE-ABS-KEY (hypodontia) OR TITLE-ABS-KEY ("Rotated t??th") OR TITLE-ABS-KEY (dilaceration) OR TITLE-ABS-KEY ("Developmental defects of enamel") OR TITLE-ABS-KEY (hypoplasia) OR TITLE-ABS-KEY ("Developmental dental defects") OR TITLE-ABS-KEY ("Enamel hypomineralization") OR TITLE-ABS-KEY ("Molar incisor hypomineralization") OR TITLE-ABS-KEY (mih))</p>	<p>((TITLE-ABS-KEY ("T??th abnormalities") OR TITLE-ABS-KEY ("T??th supernumerary") OR TITLE-ABS-KEY ("T??th impacted") OR TITLE-ABS-KEY ("Dentes fusionados") OR TITLE-ABS-KEY (anodontia) OR TITLE-ABS-KEY ("T??th eruption ectopic") OR TITLE-ABS-KEY (hypercementosis) OR TITLE-ABS-KEY ("Dental enamel hypoplasia") OR TITLE-ABS-KEY ("Fluorosis dental") OR TITLE-ABS-KEY (taurodontism) OR TITLE-ABS-KEY ("Dental anomalies") OR TITLE-ABS-KEY (microdontia) OR TITLE-ABS-KEY ("Tooth malposition") OR TITLE-ABS-KEY ("T??th rotation") OR TITLE-ABS-KEY ("T??th agenesis") OR TITLE-ABS-KEY (hypodontia) OR TITLE-ABS-KEY ("Rotated t??th") OR TITLE-ABS-KEY (dilaceration) OR TITLE-ABS-KEY ("Developmental defects of enamel") OR TITLE-ABS-KEY (hypoplasia) OR TITLE-ABS-KEY ("Developmental dental defects") OR TITLE-ABS-KEY ("Enamel hypomineralization") OR TITLE-ABS-KEY ("Molar incisor hypomineralization") OR TITLE-ABS-KEY (mih)) AND ((TITLE-ABS-KEY ("Cleft lip") OR TITLE-ABS-KEY ("Cleft palate") OR TITLE-ABS-KEY ("Cleft lip palate") OR TITLE-ABS-KEY ("Oral cleft") OR TITLE-ABS-KEY ("Orofacial cleft") OR TITLE-ABS-KEY (clp) OR TITLE-ABS-KEY (nsclp) OR TITLE-ABS-KEY ("Nonsyndromic cleft") OR TITLE-ABS-KEY ("Non syndromic oral cleft"))) AND (LIMIT-TO (SUBJAREA , "DENT"))</p>
#16 (2923)	
<p>((TITLE-ABS-KEY ("T??th abnormalities") OR TITLE-ABS-KEY ("T??th supernumerary") OR TITLE-ABS-KEY ("T??th impacted") OR TITLE-ABS-KEY ("Dentes fusionados") OR TITLE-ABS-KEY (anodontia) OR TITLE-ABS-KEY ("T??th eruption ectopic") OR TITLE-ABS-KEY (hypercementosis) OR TITLE-ABS-KEY ("Dental enamel hypoplasia") OR TITLE-ABS-KEY ("Fluorosis dental") OR TITLE-ABS-KEY (taurodontism) OR TITLE-ABS-KEY ("Dental anomalies") OR TITLE-ABS-KEY (microdontia) OR TITLE-ABS-KEY ("Tooth malposition") OR TITLE-ABS-KEY ("T??th rotation") OR TITLE-ABS-KEY ("T??th agenesis") OR TITLE-ABS-KEY (hypodontia) OR TITLE-ABS-KEY ("Rotated t??th") OR TITLE-ABS-KEY (dilaceration) OR TITLE-ABS-KEY ("Developmental defects of enamel") OR TITLE-ABS-KEY (hypoplasia) OR TITLE-ABS-KEY ("Developmental dental defects") OR TITLE-ABS-KEY ("Enamel hypomineralization") OR TITLE-ABS-KEY ("Molar incisor hypomineralization") OR TITLE-ABS-KEY (mih))</p>	

hypomineralization") OR TITLE-ABS-KEY ("Molar incisor hypomineralization") OR TITLE-ABS-KEY (mih)) AND ((TITLE-ABS-KEY ("Cleft lip") OR TITLE-ABS-KEY ("Cleft palate") OR TITLE-ABS-KEY ("Cleft lip palate") OR TITLE-ABS-KEY ("Oral cleft") OR TITLE-ABS-KEY ("Orofacial cleft") OR TITLE-ABS-KEY (clp) OR TITLE-ABS-KEY (nsclp) OR TITLE-ABS-KEY ("Nonsyndromic cleft") OR TITLE-ABS-KEY ("Non syndromic oral cleft")))

#17 (762)

((TITLE-ABS-KEY ("Tooth abnormalities") OR TITLE-ABS-KEY ("Tooth supernumerary") OR TITLE-ABS-KEY ("Tooth impacted") OR TITLE-ABS-KEY ("Dentes fusionados") OR TITLE-ABS-KEY (anodontia) OR TITLE-ABS-KEY ("Tooth eruption ectopic") OR TITLE-ABS-KEY (hypercementosis) OR TITLE-ABS-KEY ("Dental enamel hypoplasia") OR TITLE-ABS-KEY ("Fluorosis dental") OR TITLE-ABS-KEY (taurodontism) OR TITLE-ABS-KEY ("Dental anomalies") OR TITLE-ABS-KEY (microdontia) OR TITLE-ABS-KEY ("Tooth malposition") OR TITLE-ABS-KEY ("Tooth transposition") OR TITLE-ABS-KEY ("Tooth rotation") OR TITLE-ABS-KEY ("Tooth agenesis") OR TITLE-ABS-KEY (hypodontia) OR TITLE-ABS-KEY ("Rotated tooth") OR TITLE-ABS-KEY (dilaceration) OR TITLE-ABS-KEY ("Developmental defects of enamel") OR TITLE-ABS-KEY (hypoplasia) OR TITLE-ABS-KEY ("Developmental dental defects") OR TITLE-ABS-KEY ("Enamel hypomineralization") OR TITLE-ABS-KEY ("Molar incisor hypomineralization") OR TITLE-ABS-KEY (mih))) AND ((TITLE-ABS-KEY ("Cleft lip") OR TITLE-ABS-KEY ("Cleft palate") OR TITLE-ABS-KEY ("Cleft lip palate") OR TITLE-ABS-KEY ("Oral cleft") OR TITLE-ABS-KEY ("Orofacial cleft") OR TITLE-ABS-KEY (clp) OR TITLE-ABS-KEY (nsclp) OR TITLE-ABS-KEY ("Nonsyndromic cleft") OR TITLE-ABS-KEY ("Non syndromic oral cleft")))) AND (LIMIT-TO (SUBJAREA, "DENT"))

Web of Science (19/05/2020)

#1 (27830)	#2 (26099)
TÓPICO: ("T??th abnormalit*") OR TÓPICO: ("T??th supernumerary") OR TÓPICO: ("T??th impacted") OR TÓPICO: ("Fused t??th") OR TÓPICO: (Anodontia) OR TÓPICO: ("T??th eruption ectopic") OR TÓPICO: (Hypercementosis) OR TÓPICO: ("Dental enamel hypoplasia") OR TÓPICO: ("Fluorosis dental") OR TÓPICO: (Taurodontism) OR TÓPICO: ("Dental anomal*") OR TÓPICO: (Microdontia) OR TÓPICO: ("T??th malposition") OR TÓPICO: ("T??th transposition") OR TÓPICO: ("T??th rotation") OR TÓPICO: ("T??th agenesis") OR TÓPICO: (Hypodontia) OR TÓPICO: ("Rotated t??th") OR TÓPICO: (Dilaceration) OR TÓPICO: ("Developmental defect* of enamel") OR TÓPICO: (Hypoplasia) OR TÓPICO: ("Developmental dental defect*") OR TÓPICO: ("Enamel hypomineralization") OR TÓPICO: ("Molar incisor hypomineralization") OR TÓPICO: (MIH)	TÓPICO: ("Cleft lip") OR TÓPICO: ("Cleft palate") OR TÓPICO: ("Cleft lip palate") OR TÓPICO: ("Oral cleft") OR TÓPICO: ("Orofacial cleft") OR TÓPICO: (CLP) OR TÓPICO: (NSCLP) OR TÓPICO: ("Nonsyndromic cleft") OR TÓPICO: ("Non syndromic oral cleft")
#1 AND #2 (1202)	

Lilacs e BBO (21/05/2020)

#1 (11077)	#2 (1871)
(mh:"Tooth abnormalities" OR mh:"Tooth, supernumerary" OR mh:"Tooth, impacted" OR mh:"Dentes fusionados" OR mh:"Anodontia" OR mh:"Tooth eruption, ectopic" OR mh:"Hypercementosis"	(mh:"cleft lip" OR mh:"cleft palate" OR tw:"cleft lip" OR tw:"labio leporino" OR tw:"fisura labial" OR tw:"hendidura labial" OR tw:"fenda labial" OR tw:"fissura labial" OR tw:"cleft palate" OR tw:"fisura"

OR mh:"Dental enamel hypoplasia" OR mh:"Fluorosis, dental" OR tw:"Tooth abnormalities" OR tw:"Anomalías dentarias" OR tw:"Anormalidades dentárias" OR tw:"Tooth supernumerary" OR tw:"Diente supernumerario" OR tw:"Dente supernumerário" OR tw:"tooth impacted" OR tw:"diente impactado" OR tw:"dente impactado" OR tw:"dentes fusionados" OR tw:"dientes fusionados" OR tw:"dentes fusionados" OR tw:"anodontia" OR tw:"anodoncia" OR tw:"tooth eruption ectopic" OR tw:"erupcion ectopica de dientes" OR tw:"erupção ectópica de dentes" OR tw:"hypercementosis" OR tw:"hipercementosis" OR tw:"hipercementose" OR tw:"dental enamel hypoplasia" OR tw:"hipoplasia del esmalte dental" OR tw:"hipoplasia do esmalte dentário" OR tw:"fluorosis dental" OR tw:"fluorose dentaria" OR tw:"taurodontism" OR tw:"taurodontismo" OR tw:"dental anomalies" OR tw:"anomalias dentales" OR tw:"anomalias dentarias" OR tw:"dental anomaly" OR tw:"anomalía dental" OR tw:"anomalía dentária" OR tw:"microdontia" OR tw:"tooth malposition" OR tw:"malposición dental" OR tw:"mal posição dentária" OR tw:"teeth malposition" OR tw:"malposición de los dientes" OR tw:"má posição dos dentes" OR tw:"tooth transposition" OR tw:"transposicion dental" OR tw:"transposição dentária" OR tw:"teeth transposition" OR tw:"transposición de dientes" OR tw:"transposição dos dentes" OR tw:"tooth rotation" OR tw:"rotacion de dientes" OR tw:"rotação dentária" OR tw:"tooth agenesis" OR tw:"agenesia del diente" OR tw:"agenesia dentária" OR tw:"teeth agenesis" OR tw:"agenesia de los dientes" OR tw:"agenesia dental" OR tw:"hypodontia" OR tw:"hipodontia" OR tw:"hipodontia" OR tw:"rotated tooth" OR tw:"dientes girados" OR tw:"dentes girados" OR tw:"rotated teeth" OR tw:"diente girado" OR tw:"diente rotado" OR tw:"dente girado" OR tw:"giroversión dental" OR tw:"dilaceration" OR tw:"dilaceracion" OR tw:"dilaceração" OR tw:"developmental defects of enamel" OR tw:"defectos de desarrollo del esmalte" OR tw:"defeitos de desenvolvimento do esmalte" OR tw:"hypoplasia" OR tw:"hipoplasia" OR tw:"developmental dental defects" OR tw:"defectos de desarrollo dental" OR tw:"defeitos de desenvolvimento dentário" OR tw:"developmental dental defect" OR tw:"defecto de desarrollo dental" OR tw:"defeito de desenvolvimento dentário" OR tw:"enamel hypomineralization" OR tw:"enamel hypomineralisation" OR tw:"hipomineralizacion del esmalte" OR tw:"hipomineralização do esmalte" OR tw:"molar incisor hypomineralization" OR tw:"molar incisor hypomineralisation" OR tw:"incisivo molar hipomineralizacion" OR tw:"hipomineralizacion del incisivo molar" OR tw:"hipomineralização de molares e incisivos" OR tw:"hipomineralização dos incisivos e molares" OR tw:MIH OR tw:HMI)

del paladar" OR tw:"paladar hendido" OR tw:"fisura palatina" OR tw:"hendidura palatina" OR tw:"fissura palatina" OR tw:"fenda palatina" OR tw:"cleft lip palate" OR tw:"hendidura labio palatina" OR tw:"labio leporino paladar hendido" OR tw:"fissura labiopalatal" OR tw:"fissura labiopalatina" OR tw:"fenda labiopalatal" OR tw:"fissura labioplantina" OR tw:"oral cleft" OR tw:"hendidura oral" OR tw:"fissura oral" OR tw:"orofacial cleft" OR tw:"hendidura orofacial" OR tw:"fissura orofacial" OR tw:CLP OR tw:FLP OR tw:NSCLP OR tw:FLPNS OR tw:"nonsyndromic cleft" OR tw:"hendidura no síndromica" OR tw:"fissura não síndrômica" OR tw:"non syndromic oral cleft" OR tw:"hendidura oral no síndromica" OR tw:"fissura oral não síndrômica")

#1 AND #2 (312)

(mh:"Tooth abnormalities" OR mh:"Tooth, supernumerary" OR mh:"Tooth, impacted" OR mh:"Dentes fusionados" OR mh:"Anodontia" OR mh:"Tooth eruption, ectopic" OR mh:"Hypercementosis" OR mh:"Dental enamel

hypoplasia" OR mh:"Fluorosis, dental" OR tw:"Tooth abnormalities" OR tw:"Anomalías dentarias" OR tw:"Anormalidades dentárias" OR tw:"Tooth supernumerary" OR tw:"Diente supernumerario" OR tw:"Dente supernumerário" OR tw:"tooth impacted" OR tw:"diente impactado" OR tw:"dente impactado" OR tw:"dentes fusionados" OR tw:"dientes fusionados" OR tw:"dentes fusionados" OR tw:anodontia OR tw:anodoncia OR tw:"tooth eruption ectopic" OR tw:"erupcion ectopica de dientes" OR tw:"erupção ectópica de dentes" OR tw:hypercementosis OR tw:hipercementosis OR tw:hipercementose OR tw:"dental enamel hypoplasia" OR tw:"hipoplasia del esmalte dental" OR tw:"hipoplasia do esmalte dentário" OR tw:"fluorosis dental" OR tw:"fluorose dentaria" OR tw:taurodontism OR tw:taurodontismo OR tw:"dental anomalies" OR tw:"anomalias dentales" OR tw:"anomalias dentarias" OR tw:"dental anomaly" OR tw:"anomalia dental" OR tw:"anomalia dentária" OR tw:microdontia OR tw:"tooth malposition" OR tw:"malposición dental" OR tw:"mal posição dentária" OR tw:"teeth malposition" OR tw:"malposición de los dientes" OR tw:"má posição dos dentes" OR tw:"tooth transposition" OR tw:"transposicion dental" OR tw:"transposição dentária" OR tw:"teeth transposition" OR tw:"transposición de dientes" OR tw:"transposição dos dentes" OR tw:"tooth rotation" OR tw:"rotacion de dientes" OR tw:"rotação dentária" OR tw:"tooth agenesis" OR tw:"agenesia del diente" OR tw:"agenesia dentária" OR tw:"teeth agenesis" OR tw:"agenesia de los dientes" OR tw:"agenesia dental" OR tw:hypodontia OR tw:hipodoncia OR tw:hipodontia OR tw:"rotated tooth" OR tw:"dientes girados" OR tw:"dentes girados" OR tw:"rotated teeth" OR tw:"diente girado" OR tw:"diente rotado" OR tw:"dente girado" OR tw:"giroersão dental" OR tw:dilaceration OR tw:dilaceracion OR tw:dilaceração OR tw:"developmental defects of enamel" OR tw:"defectos de desarrollo del esmalte" OR tw:"defeitos de desenvolvimento do esmalte" OR tw:hypoplasia OR tw:hipoplasia OR tw:"developmental dental defects" OR tw:"defectos de desarrollo dental" OR tw:"defeitos de desenvolvimento dentário" OR tw:"developmental dental defect" OR tw:"defecto de desarrollo dental" OR tw:"defeito de desenvolvimento dentário" OR tw:"enamel hypomineralization" OR tw:"enamel hypomineralisation" OR tw:"hipomineralizacion del esmalte" OR tw:"hipomineralização do esmalte" OR tw:"molar incisor hypomineralization" OR tw:"molar incisor hypomineralisation" OR tw:"incisivo molar hipomineralizacion" OR tw:"hipomineralizacion del incisivo molar" OR tw:"hipomineralização de molares e incisivos" OR tw:"hipomineralização dos incisivos e molares" OR tw:MIH OR tw:HMI) AND (mh:"cleft lip" OR mh:"cleft palate" OR tw:"cleft lip" OR tw:"labio leporino" OR tw:"fisura labial" OR tw:"hendidura labial" OR tw:"fenda labial" OR tw:"fissura labial" OR tw:"cleft palate" OR tw:"fisura del paladar" OR tw:"paladar hendido" OR tw:"fisura palatina" OR tw:"hendidura palatina" OR tw:"fissura palatina" OR tw:"fenda palatina" OR tw:"cleft lip palate" OR tw:"hendidura labio palatina" OR tw:"labio leporino paladar hendido" OR tw:"fissura labiopalatal" OR tw:"fissura labiopalatina" OR tw:"fenda labiopalatal" OR tw:"fissura labioplalina" OR tw:"oral cleft" OR tw:"hendidura oral" OR tw:"fissura oral" OR tw:"orofacial cleft" OR tw:"hendidura orofacial" OR tw:"fissura orofacial" OR tw:CLP OR tw:FLP OR tw:NSCLP OR tw:FLPNS OR tw:"nonsyndromic cleft" OR tw:"hendidura no síndromica" OR tw:"fissura não síndrômica" OR tw:"non syndromic oral cleft" OR tw:"hendidura oral no síndromica" OR tw:"fissura oral não síndrômica")

Cochrane Library (21/05/2020)	
(1519)	(549)
#1 MeSH descriptor: [Tooth Abnormalities] explode all trees	#16 MeSH descriptor: [Cleft Lip] explode all trees
#2 MeSH descriptor: [Tooth, Supernumerary] explode all trees	#17 MeSH descriptor: [Cleft Palate] explode all trees
#3 MeSH descriptor: [Tooth, Impacted] explode all trees	#18 #16 OR #17 349
#4 MeSH descriptor: [Dentes fusionados] explode all trees	#19 ("Cleft lip palate"):ti,ab,kw OR ("Oral cleft"):ti,ab,kw OR ("Orofacial cleft"):ti,ab,kw OR (CLP):ti,ab,kw OR (NSCLP):ti,ab,kw
#5 MeSH descriptor: [Anodontia] explode all trees	#20 ("Nonsyndromic cleft"):ti,ab,kw OR ("Non syndromic oral cleft"):ti,ab,kw
#6 MeSH descriptor: [Tooth Eruption, Ectopic] explode all trees	#21 #18 OR #19 OR #20
#7 MeSH descriptor: [Hypercementosis] explode all trees	
#8 MeSH descriptor: [Dental Enamel Hypoplasia] explode all trees	
#9 MeSH descriptor: [Fluorosis, Dental] explode all trees	
#10 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	

<p>#11 (Taurodontism):ti,ab,kw OR (Dental anomal*):ti,ab,kw OR (Microdontia):ti,ab,kw OR (T??th malposition):ti,ab,kw OR (T??th transposition):ti,ab,kw #12 (T??th rotation):ti,ab,kw OR (T??th agenesis):ti,ab,kw OR (Hypodontia):ti,ab,kw OR (Rotated t??th):ti,ab,kw OR (Dilaceration):ti,ab,kw #13 (Developmental defect* of enamel):ti,ab,kw OR (Hypoplasia):ti,ab,kw OR (Developmental dental defect*):ti,ab,kw OR (Enamel hypominerali?ation):ti,ab,kw OR (Molar incisor hypominerali?ation):ti,ab,kw #14 (MIH):ti,ab,kw #15 #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14</p>	
#22 (21)	
#15 AND #21	

Apêndice 2: Tabela 6 – Análise de sensibilidade dos estudos incluídos na meta-análise.

Meta-análise	Desfecho	Estudos incluídos	I ²	OR (IC 95%)	Valor de P
Indivíduos Com e Sem FLP	Agnesia	Abd et al; ⁸⁹ Cakan et al; ⁹ de Lima et al; ²⁰ Kamble et al; ⁹⁸ Schoreder e Green; ⁷⁶ Yezioro et al ¹⁹	96%	25,39 (5,15-125,14)	<0,0001
		Análise de sensibilidade por estudo individual	Varição de 88 a 97%		Varição de 0,00001 a 0,0002
	Microdontia	Cakan et al; ⁹ de Lima et al; ²⁰ Yezioro et al ¹⁹	92%	15,57 (1,06-228,51)	0,05
		Cakan et al; ⁹ Yezioro et al ¹⁹	0%	49,36 (21,24-114,69)	<0,00001
	Supranumerário	Abd et al; ⁸⁹ Cakan et al; ⁹ de Lima et al; ²⁰ Kamble et al; ⁹⁸ Schoreder e Green; ⁷⁶ Yezioro et al ¹⁹	73%	5,36 (1,58-18,22)	0,007
		Abd et al; ⁸⁹ Cakan et al; ⁹ de Lima et al; ²⁰ Kamble et al; ⁹⁸ Schoreder e Green ⁷⁶	0%	2,76 (1,44-5,30)	0,002
	Taurodontismo	de Lima et al; ²⁰ Melo Filho et al; ⁵⁷ Weckwerth et al; ⁸⁷ Yezioro et al ¹⁹	54%	1,74 (1,06-2,86)	0,03
		Análise de sensibilidade por estudo individual	Varição de 34 a 69%		Varição de 0,0001 a 0,80
	Agnesia	de Lima et al; ²⁰ Haataja et al; ⁴⁸ Jamilian et al; ⁵⁰ Kuchler et al; ²¹ Lopes, Mattos e Andre; ⁵⁵ Mangione et al; ¹³ Menezes e Vieira; ⁵⁹ Nicholls; ¹² Padricelli et al; ⁶⁴ Paranaiba et al; ¹⁴ Saele et al; ⁷⁵ Sa et al ⁷⁴	76%	0,91 (0,54-1,53)	0,72
		Análise de sensibilidade por estudo individual	Varição de 68 a 78%		Varição de 0,36 a 0,92
FP X FL/P	Dente conoide	Jamilian et al; ⁵¹ Kuchler et al; ²¹ Nicholls; ¹² Padricelli et al; ⁶⁴ Paranaiba et al; ¹⁴ Saele et al; ⁷⁵ Wu et al; ⁸⁸	51%	0,31 (0,12-0,80)	0,02
		Análise de sensibilidade por estudo individual	Varição de 30 a 63%		Varição de 0,0003 a 0,20
	Microdontia	Jamilian et al; ⁵¹ Nicholls; ¹² Padricelli et al; ⁶⁴ Paranaiba et al; ¹⁴ Saele et al; ⁷⁵ Wu et al; ⁸⁸	30%		
		de Lima et al; ²⁰ Mangione et al; ¹³ Menezes e Vieira; ⁵⁹ Nicholls; ¹² Paranaiba et al; ¹⁴ Sa et al ⁷⁴	69%	0,59; (0,14-2,54)	0,48
	Microdontia	Análise de sensibilidade por estudo individual	Varição de 21 a 76%		Varição de 0,17 a 0,80
		de Lima et al; ²⁰ Mangione et al; ¹³ Menezes e Vieira; ⁵⁹ Nicholls; ¹² Sa et al ⁷⁴	21%	1,15 (0,40-3,28)	0,80
		de Lima et al; ²⁰ Mangione et al; ¹³ Menezes e Vieira; ⁵⁹ Nicholls ¹²	0%	0,73 (0,22-2,35)	0,59

Alterações morfológicas	Menezes e Vieira; ⁵⁹ Padricelli et al. ⁶⁴ Polaczek; ⁶⁶ Saele et al. ⁷⁵	66%	0,13; (0,04-0,45)	0,001
	Análise de sensibilidade por estudo individual	Varição de 24 a 77%		Varição de 0,00001 a 0,10
Supranumerário	Menezes e Vieira; ⁵⁹ Padricelli et al. ⁶⁴ Saele et al. ⁷⁵	24%	0,23 (0,06-0,97)	0,05
	de Lima et al. ²⁰ Haataja et al. ⁴⁸ Jamilian et al. ⁵⁰ Kuchler et al. ²¹ Lopes, Mattos e Andre; ⁵⁵ Mangione et al. ¹³ Menezes e Vieira; ⁵⁹ Nagai et al. ⁶¹ Nicholls; ¹² Padricelli et al. ⁶⁴ Paranaíba et al. ¹⁴ Polaczek; ⁶⁷ Saele et al. ⁷⁵ Sa et al. ⁷⁴ Wu et al. ⁸⁸	74%	0,21 (0,07-0,66)	0,007
	Análise de sensibilidade por estudo individual	Varição de 60 a 76%		Varição de 0,0001 a 0,03
Taurodontismo	de Lima et al. ²⁰ Kuchler et al. ²¹ Paranaíba et al. ¹⁴ Sa et al. ⁷⁴ Weckwerth et al. ⁸⁷	81%	1,43 (0,33-6,15)	0,63
	Análise de sensibilidade por estudo individual	Varição de 53% a 85%		Varição de 0,12 a 0,82
	de Lima et al. ²⁰ Kuchler et al. ²¹ Sa et al. ⁷⁴ Weckwerth et al. ⁸⁷	53%	2,42 (0,81-7,24)	0,12

Abreviaturas: FL/P – Fissura labiopalatal; FP- Fissura labial com ou sem envolvimento de palato; I² - Teste de inconsistência de Higgins; OR- *Odds ratio*; IC95% - Intervalo de confiança de 95%.

Apêndice 3 – Análises adicionais

Fissura labial ou palatal (pré- ou pós forame) X Fissura labial e palatal (transforame)

Na meta-análise, realizou-se ainda comparações entre fissura labial ou palatal X fissura labial e palatal, visando avaliar se a ocorrência de AD está associada à extensão do defeito da fissura. Foram realizadas sete meta-análise (Figura 5A-G). Observou-se heterogeneidade considerável para as análises de dentes supranumerários (Chi quadrado, $p < 0,01$; $I^2 = 79\%$) e taurodontismo (Chi quadrado, $p < 0,01$; $I^2 = 87\%$). Heterogeneidade substancial para agenesia dentária (Chi quadrado, $p < 0,01$; $I^2 = 72\%$), dente conoide (Chi quadrado, $p < 0,01$; $I^2 = 70\%$) e microdontia. Heterogeneidade moderada para hipoplasia do esmalte (Chi quadrado, $p = 0,17$; $I^2 = 44\%$) e alterações de morfologia (Chi quadrado, $p = 0,19$; $I^2 = 37\%$).

Encontrou-se associação entre FL+P e agenesia dentária ($OR = 1,84$; $IC95\% 1,25-2,70$) e alterações de morfologia ($OR = 3,28$; $IC95\% 1,87-5,75$). As demais anomalias avaliadas – dente conoide ($OR = 1,34$; $IC95\% 0,73-2,47$), hipoplasia do esmalte ($OR = 0,91$; $IC95\% 0,39-2,14$), microdontia ($OR = 1,75$; $IC95\% 0,56-5,41$), dentes supranumerários ($OR = 1,03$; $IC95\% 0,61-1,74$) e taurodontismo ($OR = 1,22$; $IC95\% 0,35-4,21$) não apresentaram associação com o tipo de fissura.

Tabela 7 – Análise de sensibilidade dos estudos incluídos na meta-análise comparando fissura labial ou palatal com fissura labial e palatal.

Meta-análise	Desfecho	Estudos incluídos	I ²	OR (IC 95%)	Valor de P
FL+P X FP e/ou FL	Agnesia	de Lima et al; ²⁹ Haataja et al; ⁵⁷ Jamilian et al; ⁵⁸ Kuchler et al; ¹¹ Lopes, Mattos e Andre; ⁶³ Mangione et al; ¹⁸ Menezes e Vieira; ¹⁴ Nicholls; ¹⁵ Padricelli et al; ⁷⁰ Paranaíba et al; ⁷¹ Saele et al; ⁸⁰ Sa et al; ⁷⁹ Wu et al ⁹²	72%	1,84 (1,25-2,70)	0,002
		Análise de sensibilidade dos estudos individuais	Varição de 57 a 75%		Varição de 0,0001 a 0,008
	Dente conoide	Jamilian et al; ⁵⁹ Kuchler et al; ¹¹ Nicholls; ¹⁵ Pegellow; Algadi e Karsten; ⁷² Rullo et al; ²⁸ Saele et al; ⁸⁰ Sa et al; ⁷⁹ Wu et al ⁹²	70%	1,34 (0,73-2,47)	0,34
		Jamilian et al; ⁵⁹ Kuchler et al; ¹¹ Nicholls; ¹⁵ Rullo et al; ²⁸ Saele et al; ⁸⁰ Sa et al; ⁷⁹ Wu et al ⁹²	0%	0,91 (0,66-1,24)	0,54
	Microdontia	de Lima et al; ²⁹ Mangione et al; ¹⁸ Menezes e Vieira; ¹⁴ Nicholls; ¹⁵ Paranaíba et al; ⁷¹ Rullo et al; ²⁸ Sa et al ⁷⁹	70%	1,75 (0,56-5,41)	0,33
		Análise de sensibilidade dos estudos individuais	28 a 75%		Varição de 0,02 a 0,83
	Supranumerário	de Lima et al; ²⁹ Haataja et al; ⁵⁷ Jamilian et al; ⁵⁸ Kuchler et al; ¹¹ Lopes, Mattos e Andre; ⁶³ Mangione et al; ¹⁸ Menezes e Vieira; ¹⁴ Nagai et al; ⁶⁸ Nicholls; ¹⁵ Padricelli et al; ⁷⁰ Paranaíba et al; ⁷¹ Pegellow; Algadi e Karsten; ⁷² Polaczek; ⁷⁴ Rullo et al; ²⁸ Saele et al; ⁸⁰ Sa et al; ⁷⁹ Wu et al ⁹²	79%	1,03 (0,61-1,74)	0,90
		Análise de sensibilidade dos estudos individuais	67 a 80%		0,62 a 0,99
		de Lima et al; ²⁹ Kuchler et al; ¹¹ Paranaíba et al; ⁷¹ Sa et al; ⁷⁹ Weckwerth et al ²³	87%	1,22 (0,35-4,21)	0,75
	Taurodontismo	Análise de sensibilidade dos estudos individuais	15 a 90%		0,41 a 0,94
de Lima et al; ²⁹ Kuchler et al; ¹¹ Sa et al; ⁷⁹ Weckwerth et al ²³		15%	0,86 (0,51-1,43)	0,55	
de Lima et al; ²⁹ Kuchler et al; ¹¹ Weckwerth et al ²³		0%	0,87 (0,64-1,18)	0,37	

Abreviaturas: FL+P – Fissura labial e palatal; FL – Fissura labial; FP- Fissura palatal; I² - Teste de inconsistência de Higgins; OR- Odds ratio; IC95% - Intervalo de confiança de 95%.

Tabela 8 – Análise da certeza da evidência GRADE para as meta-análises que avaliaram as anomalias dentárias associadas às fissuras labial ou palatal, e fissura labiopalatal.

Anomalia	Análise da certeza da evidência							Sumário de Resultados				
	Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais	
								FL e/ou FP	FL+P		Risco FL e FP	Diferença de risco FL+P
Agnesia	2941 (12 estudos observacionais)	grave ^a	muito grave ^{b,c}	não grave	não grave	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	378/1396 (27.1%)	690/1545 (44.7%)	OR 1.84 (1.25 para 2.70)	271 por 1.000	135 mais por 1.000 (de 46 mais para 230 mais)
Dente conóide	1920 (7 estudos observacionais)	grave ^a	muito grave ^{b,c}	não grave	muito grave ^{d,e}	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	132/781 (16.9%)	139/1139 (12.2%)	OR 1.34 (0.73 para 2.47)	169 por 1.000	45 mais por 1.000 (de 40 menos para 165 mais)
Hipoplasia do esmalte	548 (3 estudos observacionais)	grave ^a	grave ^b	grave ^f	muito grave ^{d,e}	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	24/285 (8.4%)	20/263 (7.6%)	OR 0.91 (0.39 para 2.14)	84 por 1.000	7 menos por 1.000 (de 50 menos para 80 mais)
Microdontia	1216 (7 estudos observacionais)	grave ^a	muito grave ^{b,c}	não grave	muito grave ^{d,e}	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	22/408 (5.4%)	101/808 (12.5%)	OR 1.75 (0.56 para 5.41)	54 por 1.000	37 mais por 1.000 (de 23 menos para 182 mais)

Abreviaturas: FL+P – Fissura labiopalatal; FL – Fissura labial; FP- Fissura palatal; OR – Odds ratio; IC95% Intervalo de confiança de 95%;

Notas: a – Os estudos apresentaram risco moderado de viés de acordo com a *Newcastle-Ottawa Scale*; b – Inconsistência dos IC95% entre os estudos; c - A heterogeneidade entre os estudos foi alta ($I^2 > 50\%$); d – O IC95% incluiu o valor 1; e – O tamanho amostral ótimo não foi atendido; f – Os estudos não especificaram o critério utilizado para diagnosticar as anomalias; g – Os estudos agruparam diferentes tipos de anomalias em um único grupo de anomalias morfológicas.

Anomalia	Análise da certeza da evidência								Sumário de Resultados			
	Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais	
								FL e/ou FP	FL+P		Risco FL e FP	Diferença de risco FL+P
Anomalia morfológica	1763 (4 estudos observacionais)	grave ^a	grave ^b	grave ^g	não grave	forte associação	⊕○○○ MUITO BAIXA	84/960 (8.8%)	250/803 (31.1%)	OR 3.28 (1.87 para 5.75)	88 por 1.000	152 mais por 1.000 (de 65 mais para 268 mais)
Supranumerário	5330 (17 estudos observacionais)	grave ^a	muito grave ^{b,c}	não grave	grave ^d	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	351/3127 (11.2%)	273/2203 (12.4%)	OR 1.03 (0.61 para 1.74)	112 por 1.000	3 mais por 1.000 (de 41 menos para 68 mais)
Taurodontismo	1705 (5 estudos observacionais)	grave ^a	muito grave ^{b,c}	não grave	grave ^d	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	325/833 (39.0%)	239/872 (27.4%)	OR 1.22 (0.35 para 4.21)	390 por 1.000	48 mais por 1.000 (de 207 menos para 339 mais)

Abreviaturas: FL+P – Fissura labial e palatal; FL – Fissura labial; FP- Fissura palatal; OR – Odds ratio; IC95% Intervalo de confiança de 95%;

Notas: a – Os estudos apresentaram risco moderado de viés de acordo com a *Newcastle-Ottawa Scale*; b – Inconsistência dos IC95% entre os estudos; c - A heterogeneidade entre os estudos foi alta ($I^2 > 50\%$); d – O IC95% incluiu o valor 1; e – O tamanho amostral ótimo não foi atendido; f – Os estudos não especificaram o critério utilizado para diagnosticar as anomalias; g – Os estudos agruparam diferentes tipos de anomalias em um único grupo de anomalias morfológicas.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

- A presença de FLP esteve significativamente associada à presença de AD. Sabe-se que anomalias de desenvolvimento apresentam etiologia multifatorial em que eventos genéticos e fatores sistêmicos estão associados. Assim, de acordo com os resultados desta revisão, nota-se que os eventos genéticos associados às FLP e AD podem coincidir.
- Observa-se que existe associação entre os fenótipos das FLP em relação às AD. Indivíduos com FP tiveram menor frequência de AD do que indivíduos com FL/P, sugerindo que a presença de fissura nos tecidos labial e palatal apresenta maior gravidade do que fissuras afetando somente palato e, portanto, apresentam maior risco para as AD.
- Em relação à lateralidade da fissura, esta revisão de literatura não evidenciou associação entre fissuras unilaterais ou bilaterais com as AD, sugerindo que a lateralidade não seja um fator a ser considerado na gravidade das fissuras. No entanto, foram incluídos nas presentes análises apenas estudos primários que consideraram a presença e ausência das AD e não a frequência de dentes envolvidos. Assim, sugere-se que futuros estudos considerem para essa comparação a frequência de dentes envolvidos para uma análise aprofundada.
- Considerando os achados da presente revisão, observou-se que maior parte dos estudos primários que investigaram a associação entre FLP e AD apresentam moderado e alto risco de viés. Isso se deve aos desafios metodológicos na população de fissurados, incluindo a heterogeneidade desta malformação, pequenos tamanhos amostrais e falta de critérios diagnóstico bem definidos para AD. Além disso, maioria dos estudos são observacionais retrospectivos, baseando-se em dados pré-existentes, como prontuários, que possivelmente foram coletados para outros fins, que não epidemiológicos.
- Ainda em relação aos resultados deste estudo, do ponto de vista clínico, notou-se que os pacientes afetados pelas FLP exigem uma atenção odontológica especial e acompanhamento mais frequentes em relação a pacientes sem fissura, uma vez que podem apresentar anomalias de desenvolvimento que, se antes identificadas, podem permitir a realização de um plano de tratamento mais previsível e, conseqüentemente, um prognóstico mais favorável. Pacientes com AD associadas às FLP necessitam de procedimentos odontológicos adicionais, sejam eles reabilitadores ou restauradores. A presença das AD pode causar prejuízos estéticos e funcionais, além de favorecer piores desfechos em saúde oral, como lesões de cárie, gengivite e má oclusão – condições que já são mais prevalentes entre indivíduos com FLP em relação aos sem FLP.

- Sugere-se a necessidade de estudos multicêntricos, a fim de entender a associação entre FLP e AD, de modo a ampliar os tamanhos amostrais e, como consequência, aumentar a qualidade da evidência disponível.

REFERÊNCIAS

AL-KHARBOUSH, G. H.; AL-BALKHI, K. M.; AL-MOAMMAR, K. The prevalence of specific dental anomalies in a group of Saudi cleft lip and palate patients. **Saudi Dental Journal**, v. 27, n. 2, p. 75-80, Abr 2015.

AL JAMAL, G. A.; HAZZA'A, A. M.; RAWASHDEH, M. A. Prevalence of dental anomalies in a population of cleft lip and palate patients. **The Cleft Palate Craniofacial Journal**, v. 47, n. 4, p. 413-420, Jul 2010.

ALLAM, E. *et al.* Enamel Hypomineralization in Children With Clefts and the Relationship to Treatment: A Cross-sectional Retrospective Study. **Ann Plast Surg**, v. 81, n. 5, p. 544-547, Nov 2018.

ALLORI, A. C. *et al.* Classification of Cleft Lip/Palate: Then and Now. **The Cleft Palate Craniofacial Journal**, v. 54, n. 2, p. 175-188, Mar 2017.

BARTZELA, T. N. *et al.* Tooth agenesis patterns in unilateral cleft lip and palate in humans. **Archives of Oral Biology**, v. 58, n. 6, p. 596-602, Jun 2013.

BERNHEIM, N. *et al.* Embryology and epidemiology of cleft lip and palate. **B-ent**, 2 Suppl v. 4, p. 11-19, Jan 2006.

CAKAN, D. G. *et al.* Dental Anomalies in Different Types of Cleft Lip and Palate: Is There Any Relation? **Journal of Craniofacial Surgery**, v. 29, n. 5, p. 1316-1321, Jul 2018.

DE LIMA, P. R. *et al.* Dental anomalies in children born with clefts: a case-control study. **The Cleft Palate Craniofacial Journal**, v. 49, n. 6, p. e64-68, Nov 2012.

DIXON, M. J. *et al.* Cleft lip and palate: understanding genetic and environmental influences. **Nature Reviews Genetics**, v. 12, n. 3, p. 167-178, Mar 2011.

EERENS, K. *et al.* Hypodontia and tooth formation in groups of children with cleft, siblings without cleft, and nonrelated controls. **The Cleft Palate Craniofacial Journal**, v. 38, n. 4, p. 374-378, Jul 2001.

ESLAMI, N. *et al.* Prevalence of dental anomalies in patients with cleft lip and palate. **Journal of Craniofacial Surgery**, v. 24, n. 5, p. 1695-1698, Set 2013.

FRASER, F. C. The genetics of cleft lip and cleft palate. **The American Journal of Human Genetics**, v. 22, n. 3, p. 336-352, Mai 1970.

IPDTC. Prevalence at birth of cleft lip with or without cleft palate: data from the International Perinatal Database of Typical Oral Clefts (IPDTC). **The Cleft Palate Craniofacial Journal**, v. 48, n. 1, p. 66-81, Jan 2011.

JAHANBIN, A. *et al.* Maternal Folic Acid Supplementation and the Risk of Oral Clefts in Offspring. **The Journal of Craniofacial Surgery**, v. 29, n. 6, p. e534-e541, Set 2018.

KATCHBURIAN, E.; ARANA, V. Desenvolvimento Craniofacial. *In*: KATCHBURIAN, E. e ARANA, V. (Ed.). **Histologia e Embriologia Oral**. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. p. 1-9.

KUCHLER, E. C. *et al.* Side of dental anomalies and taurodontism as potential clinical markers for cleft subphenotypes. **The Cleft Palate Craniofacial Journal**, v. 48, n. 1, p. 103-108, Jan 2011.

LAVÔR, J. R. *et al.* Maxillary incisor enamel defects in individuals born with cleft lip/palate. **PLoS One**, v. 15, n. 12, p. e0244506, Dez 2020.

LESLIE, E. J.; MARAZITA, M. L. Genetics of cleft lip and cleft palate. **About This Journal. Seminars in Medical Genetics, Part C of the American Journal of Medical Genetics**, v. 163, n. 4, p. 246-258, Nov 2013.

LYNCH, H. T.; KIMBERLING, W. J. Genetic counseling in cleft lip and cleft palate. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 68, n. 5, p. 800-815, Nov 1981.

MANGIONE, F. *et al.* Cleft palate with/without cleft lip in French children: radiographic evaluation of prevalence, location and coexistence of dental anomalies inside and outside cleft region. **Clinical Oral Investigations**, v. 22, n. 2, p. 689-695, Mar 2018.

MARZOUK, T. *et al.* Association between Dental Anomalies and Orofacial Clefts: A Meta-analysis. **JDR Clinical and Translational Research**, p. 2380084420964795, Out 2020.

MELO FILHO, M. R. *et al.* Taurodontism in patients with nonsyndromic cleft lip and palate in a Brazilian population: a case control evaluation with panoramic radiographs. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, v. 120, n. 6, p. 744-750, Dez 2015.

MENEZES, C. *et al.* Nonsyndromic cleft lip and/or palate: A multicenter study of the dental anomalies involved. **Journal of Clinical and Experimental Dentistry**, v. 10, n. 8, p. e746-e750, Ago 2018.

MOSSEY, P. A. *et al.* Cleft lip and palate. **Lancet**, v. 374, n. 9703, p. 1773-1785, Nov 2009.

MOSSEY, P. A.; MODELL, B. Epidemiology of oral clefts 2012: an international perspective. **Frontiers of Oral Biology**, v. 16, p. 1-18, Jun 2012.

NANCI, A. Embriologia da Cabeça, da Face e da Cavidade Oral. *In*: **Ten Cate Histologia Oral**. 9 ed.: Guanabara Koogan, 2019. p. 22-39.

NAVAS-APARICIO, M. D. C. Prevalencia de dientes supernumerarios en pacientes con labio y paladar hendido mediante el análisis de ortopantomografias. **Revista Espanola de Cirugia Oral y Maxilofacial**, v.39, n. 3, p. 171-178, Set 2017.

NICHOLLS, W. Dental anomalies in children with cleft lip and palate in Western Australia. **European Journal of Dentistry**, v. 10, n. 2, p. 254-258, Jun 2016.

PANAMONTA, V. *et al.* Global Birth Prevalence of Orofacial Clefts: A Systematic Review. **Journal of the Medical Association of Thailand**, v. 98 Suppl 7, p. S11-21, Ago 2015.

PARANAIBA, L. M. *et al.* Prevalence of Dental Anomalies in Patients With Nonsyndromic Cleft Lip and/or Palate in a Brazilian Population. **The Cleft Palate Craniofacial Journal**, v. 50, n. 4, p. 400-405, Jul 2013.

QURESHI, W. A.; BEIRAGHI, S.; LEON-SALAZAR, V. Dental anomalies associated with unilateral and bilateral cleft lip and palate. **Journal of Dentistry for Children**, v. 79, n. 2, p. 69-73, Ago 2012.

RULLO, R. *et al.* Prevalence of dental anomalies in children with cleft lip and unilateral and bilateral cleft lip and palate. **European Journal of Paediatric Dentistry**, v. 16, n. 3, p. 229-232, Set 2015.

SA, J. *et al.* Dental Anomalies in a Brazilian Cleft Population. **The Cleft Palate Craniofacial Journal**, v. 53, n. 6, p. 714-719, Nov 2016.

SCHROEDER, D. C.; GREEN, L. J. Frequency of dental trait anomalies in cleft, sibling, and noncleft groups. **Journal of Dental Research**, v. 54, n. 4, p. 802-807, Ago 1975.

SEO, Y. J. *et al.* Associations between the risk of tooth agenesis and single-nucleotide polymorphisms of MSX1 and PAX9 genes in nonsyndromic cleft patients. **The Angle Orthodontist**, v. 83, n. 6, p. 1036-1042, Nov 2013.

SHEN, C. A.; GUO, R.; LI, W. Enamel defects in permanent teeth of patients with cleft lip and palate: a cross-sectional study. **Journal of International Medical Research**, v. 47, n. 5, p. 2084-2096, Mai 2019.

TANNURE, P. N. *et al.* Prevalence of dental anomalies in nonsyndromic individuals with cleft lip and palate: a systematic review and meta-analysis. **The Cleft Palate Craniofacial Journal**, v. 49, n. 2, p. 194-200, Mar 2012.

TOWNSEND, G. *et al.* Genetic, environmental and epigenetic influences on variation in human tooth number, size and shape. **Odontology**, v. 100, n. 1, p. 1-9, Jan 2012.

WECKWERTH, G. M. *et al.* Taurodontism, Root Dilaceration, and Tooth Transposition: A Radiographic Study of a Population With Nonsyndromic Cleft Lip and/or Palate. **The Cleft Palate Craniofacial Journal**, v. 53, n. 4, p. 404-412, Jul 2016.

XUAN, Z. *et al.* Maternal active smoking and risk of oral clefts: a meta-analysis. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, v. 122, n. 6, p. 680-690, Dez 2016.

YEZIORO-RUBINSKY, S. *et al.* Dental Anomalies in Permanent Teeth Associated With Nonsyndromic Cleft Lip and Palate in a Group of Colombian Children. **The Cleft Palate Craniofacial Journal**, v. 57, n. 1, p. 73-79, Jan 2020.

YIN, X. *et al.* Maternal alcohol consumption and oral clefts: a meta-analysis. **British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 57, n. 9, p. 839-846, Nov 2019.

APÊNDICE 1 – FICHA DE EXTRAÇÃO DE DADOS DOS ESTUDOS SELECIONADOS

Título:

Autor/Jornal/Ano	
Incluído no critério?	
Se não, porque	

CARACTERIZAÇÃO

Desenho do estudo	
País	
Período de condução do estudo	
Ano em que foram obtidos os dados (quando retrospectivo)	
Número de participantes total	
Tipo de fissura	
Número de participantes por grupo	
% meninos	
Idade dos participantes (media, desvio padrão, escala)	
Recrutamento	
Método obtenção dos dados	
Calibração examinadores	
Critério de exclusão	
Pareamento	

Anomalias avaliadas	
----------------------------	--

RESULTADO (MÉDIA, DESVIO PADRÃO, VALOR DE P)

QUALIFICAÇÃO

Caso-Controle

Seleção (máx 4 estrelas)			
1	Examinadores calibrados, uso de prontuários, registros médicos		
2	Número de casos representativo (todos os casos ou randomização)		
3	Seleção controles da mesma população dos casos/mesmo local		
4	Controle sem história da doença		
Comparabilidade (máx 2 estrelas)			
Casos e controles pareados ou fatores de confusão ajustados para análise			
1	Idade		
2	Outros fatores		
Outcome (máx 3 estrelas)			
1	a) Prontuário/questionário/entrevista/exame b) Examinador(es) cego(s)		
2	Mesmo método de mensurar exposição caso-controle		
3	Taxa de não resposta para ambos os grupos		

Total		
--------------	--	--

Coorte

Seleção (máx 4 estrelas)			
1	Amostra verdadeiramente representativa da população alvo (todos os sujeitos ou amostragem randomizada) ou amostra parcialmente representativa (amostragem não randomizada)		
2	Seleção dos não expostos do mesmo local dos expostos		
3	Determinação da exposição (prontuários ou entrevista estruturada)		
4	Demonstração de que o desfecho não estava presente no início do estudo		
Comparabilidade (máx 2 estrelas)			
Os indivíduos dos diferentes grupos são comparáveis (com base no desenho do estudo ou análise). Fatores de confusão controlados.			
1a	Controles para idade, sexo		
1b	Controles para qualquer fator adicional		
Outcome (máx 3 estrelas)			
1	Examinadores cegos, uso de prontuários		
2	Tempo de acompanhamento suficiente para ocorrência do desfecho		
3	Acompanhamento completo de todos os indivíduos ou perda de até 20%		
Total			

Transversal

Seleção (máx 5 estrelas)			
1	Amostra verdadeiramente representativa da população alvo (todos os sujeitos ou amostragem randomizada) ou amostra parcialmente representativa (amostragem não randomizada) *		
2	Tamanho da amostra (justificado e satisfatório) *		
3	Comparabilidade das características entre respondentes e não respondentes, taxa de resposta satisfatória *		
4	Determinação da exposição por meio de instrumento validado** Instrumento não validado, mas disponível ou descrito *		
Comparabilidade (máx 2 estrelas)			
Os indivíduos dos diferentes grupos são comparáveis (com base no desenho do estudo ou análise). Fatores de confusão controlados.			
1a	Controles para o fator mais importante *		
1b	Controles para qualquer fator adicional *		
Outcome (máx 3 estrelas)			
1	Determinação do desfecho	Examinadores cegos **	
		Prontuários *	
		Auto-relato *	
2	Análise estatística bem descrita e apropriada, medidas de associação apresentadas *		
Total			

ANEXO 1 – REGISTRO DA REVISÃO SISTEMÁTICA NO PROSPERO

What dental anomalies are associated with cleft lip and palate? A systematic review
Gabriela Fonseca de Souza, Aluhê Lopes Fatturi, Leticia Wambier, Juliana Feltrin de Souza

To enable PROSPERO to focus on COVID-19 registrations during the 2020 pandemic, this registration record was automatically published exactly as submitted. The PROSPERO team has not checked eligibility.

Citation

Gabriela Fonseca de Souza, Aluhê Lopes Fatturi, Leticia Wambier, Juliana Feltrin de Souza. What dental anomalies are associated with cleft lip and palate? A systematic review. PROSPERO 2020 CRD42020184185 Available from:
https://www.crd.york.ac.uk/prosperto/display_record.php?ID=CRD42020184185

Review question

PECO: What dental anomalies are associated with cleft lip and palate?

Searches

To identify observation studies to be included for this review, we will search on the electronic databases MEDLINE via PubMed, Scopus, Web of Science, Latin American and Caribbean Health Sciences Literature database (LILACS), Brazilian Library in Dentistry (BBO) and Cochrane Library. We will hand-search the reference lists of all primary studies for additional relevant publications and the related articles link of each primary study in the PubMed database without restrictions to publication date or languages. No restrictions will be placed on the publication date or languages, and all relevant studies will be translated and reviewed. We will search the abstracts of the annual conference of the International Association for Dental Research (IADR) and their regional divisions (1990–2020) and will get in touch with authors of relevant abstracts for further information. We will explore the grey literature using the database System for Information on Grey literature in Europe (SIGLE), and dissertations and theses using the ProQuest Dissertations and Theses Fulltext database, as well as the Periódicos Capes Theses database. Full text versions of the papers that appear to meet the inclusion criteria will be retrieved for further assessment and data extraction.

Types of study to be included

Inclusion: observational studies; retrospective observational studies; cross-sectional studies; case control studies; cohort studies.

Exclusion: clinical trial; editorial letters; pilot studies; case reports; historical reviews; in vitro studies; experiments in animals and case series.

Condition or domain being studied

Cleft Lip; Cleft Palate; Tooth Abnormalities

Participants/population

Inclusion criteria: individuals with dental anomalies.

Exclusion criteria: individuals with syndromes associated with cleft lip and palate.

Intervention(s), exposure(s)

Individuals with cleft lip and palate

Comparator(s)/control

Individuals without cleft lip and palate

Main outcome(s)

Evaluation the dental anomalies associated with cleft lip and palate.

* Measures of effect

The measures will be analyzed by the frequency of the events.

Additional outcome(s)

None

* Measures of effect

Not applied

Data extraction (selection and coding)

Articles will be selected by title and abstracts according to the previously described search strategy. Articles that appear in more than one database will be considered only once. Full-text articles will also be obtained when the title and abstract have insufficient information to make a clear decision. Subsequently, two reviewers will classify those which met the inclusion criteria. To handle such a large number of studies, we will use a study ID for each eligible study, combining the first author and year of publication. Any disagreement between the reviewers over the eligibility of particular studies will be resolved through discussion with a third reviewer.

Risk of bias (quality) assessment

The risk of bias among included studies will be evaluated by two independent reviewers using the Modified Newcastle - Ottawa Scale for Risk of Bias criteria (http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp). Discrepancies between the examiners were solved in a consensus. The evaluation criteria have a maximum score of 9 points. These score points are divided between the following domains: patient selection (generalization and applicability -4

points), comparability of groups (2 points), exposure measurements in studies designed (3 points). The studies will be later dichotomized at high risk of bias (0-3 points), moderate risk of bias (4-6 points) and low risk of bias (>7 points).

Strategy for data synthesis

The extracted data will be analyzed using Revman (Review Manager version 5.3 software, Cochrane Collaboration, Copenhagen, Denmark). Data from eligible studies will be dichotomous (in presence and absence of the events). Only studies classified at "low" or "moderate" risk of bias in the key domains will enter into the meta-analysis. The outcomes will be summarized by calculating the odds ratio and the 95% confidence interval. The random-effects models will be employed. Heterogeneity will be assessed using the Cochran Q test and I² statistics. All analyses will be conducted using CMA software (version 3, Biostat Englewood, USA).

Analysis of subgroups or subsets

For the data analysis, it could be planned the analysis of the dental anomalies by the presence and/or gravity. The subgroups will be determined by the dental anomaly diagnosis.

Contact details for further information

Juliana Feltrin de Souza
julianafeltrin1@gmail.com

Organisational affiliation of the review

Federal University of Parana
www.ufpr.br

Review team members and their organisational affiliations

Miss Gabriela Fonseca de Souza. Federal University of Paraná
Miss Aluhê Lopes Fatturi. Federal University of Paraná
Professor Leticia Wambier. Positivo University
Professor Juliana Feltrin de Souza. Federal University of Paraná

Type and method of review

Epidemiologic, Meta-analysis, Systematic review

Anticipated or actual start date

03 August 2020

Anticipated completion date

17 August 2021

Funding sources/sponsors

None

Conflicts of interest

Language

English

Country

Brazil

Stage of review

Review Ongoing

Subject index terms status

Subject indexing assigned by CRD

Subject index terms

MeSH headings have not been applied to this record

Date of registration in PROSPERO

05 July 2020

Date of first submission

09 May 2020

Stage of review at time of this submission

Stage	Started	Completed
Preliminary searches	No	No
Piloting of the study selection process	Yes	No
Formal screening of search results against eligibility criteria	No	No
Data extraction	No	No
Risk of bias (quality) assessment	No	No
Data analysis	No	No

The record owner confirms that the information they have supplied for this submission is accurate and complete and they understand that deliberate provision of inaccurate information or omission of data may be construed as scientific misconduct.

The record owner confirms that they will update the status of the review when it is completed and will add publication details in due course.

Versions

05 July 2020

PROSPERO

This information has been provided by the named contact for this review. CRD has accepted this information in good faith and registered the review in PROSPERO. The registrant confirms that the information supplied for this submission is accurate and complete. CRD bears no responsibility or liability for the content of this registration record, any associated files or external websites.