

**UNIVERSIDADE TUIUTI DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO, PESQUISA E EXTENSÃO**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA –
MESTRADO**

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: ENDODONTIA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE FUSÃO RADICULAR DE MOLARES
MANDIBULARES COM POLIMORFISMO EM GENES QUE
CODIFICAM FATORES DE CRESCIMENTO**

THAIS VILALBA PANIAGUA MACHADO DO NASCIMENTO

CURITIBA

2026

THAIS VILALBA PANIAGUA MACHADO DO NASCIMENTO

**ASSOCIAÇÃO ENTRE FUSÃO RADICULAR DE MOLARES
MANDIBULARES COM POLIMORFISMO EM GENES QUE
CODIFICAM FATORES DE CRESCIMENTO**

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Odontologia pela Universidade Tuiuti do Paraná, no curso de Mestrado em Odontologia – Área de Concentração: Endodontia.

Orientador: Prof. Dr. Flávio Magno Gonçalves
Co-orientador: Prof. Dr. Flares Baratto Filho

CURITIBA

2026

FICHA CATALOGRÁFICA

Dados Internacionais de Catalogação na fonte
Biblioteca "Sidnei Antonio Rangel Santos"
Universidade Tuiuti do Paraná

N244 Nascimento, Thais Vilalba Paniagua Machado do.
Associação entre fusão radicular de molares mandibulares
com polimorfismo em genes que codificam fatores de
crescimento/ Thais Vilalba Paniagua Machado do Nascimento;
orientadora Prof. Dr. Flávio Magno Gonçalves; coorientador
Prof. Dr. Flares Baratto Filho.
55f.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Tuiuti do Paraná,
Curitiba, 2026

1. Molares. 2. Odontogênese. 3. TGF-beta. 4. Polimorfismo
de nucleotídeo único. I. Dissertação (Mestrado) Programa de
Pós-Graduação em Odontologia/ Mestrado em Odontologia.
II Título.

CDD – 617.6342

Bibliotecária responsável: Heloisa Jacques da Silva – CRB 9/1212

**ATA DE APROVAÇÃO DA DEFESA ASSINADA MEMBROS
DA BANCA**

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES



Universidade
Tuiuti do
Paraná



PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA - UFF

Esta dissertação foi desenvolvida com o apoio do Laboratório de Pesquisa em Odontologia (LPDO) pelo Programa de Pós-graduação em Odontologia (PPGO) da Universidade Federal Fluminense (UFF).

Parecer Consubstanciado do CEP - Parecer nº 6.983.655.

DEDICATÓRIA

Te dedico Senhor, este trabalho, fruto de muitos investimentos e dedicação que me permitiste entregar neste período do mestrado. É incontestável a Sua graça e bondade sobre a minha casa, nunca nos faltaste nada; todo o tempo foste meu alento perfeito. Te sou grata por todos aqueles que me encontraste no caminho, entregando exatamente a porção necessária, tenho certeza de que foram enviados por ti. Farei o meu melhor para devolver tudo que confiaste a mim.

Aos meus filhos Matheus e Livia, meus parceiros de tudo, dedico a vocês a conclusão do mestrado; sem seu apoio e compreensão, teria sido muito mais árduo e desafiador, ainda estaria no caminho. Obrigada pelo amor e carinho, os amo além do que eu consigo expressar.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar minha gratidão ao meu orientador Professor Dr. Flávio Magno Gonçalves e co-orientador Professor Dr. Flares Baratto Filho, pela orientação, paciência e apoio ao longo deste processo. Agradeço também aos professores do programa de pós-graduação e aos professores colaboradores.

Um agradecimento especial à minha família, principalmente aos meus filhos. Agradeço a minha mãe Gisele, a tia Soraya e ao Caldi, que sempre acreditaram em mim depositando encorajamento contínuo, apoio incondicional e recursos financeiros.

Por fim, agradeço a todos os participantes da pesquisa, também a PPGO-UFF, cujas contribuições foram essenciais para a realização deste estudo. Sem a colaboração de vocês, este trabalho não teria sido possível.

Nascimento VPMT. Associação entre fusão radicular de molares mandibulares com polimorfismo em genes que codificam fatores de crescimento. Curitiba: Universidade Tuiuti do Paraná; 2026.

RESUMO

Objetivo: Investigar a associação entre a fusão radicular em molares mandibulares e polimorfismos em genes que codificam TGF- β 1 e o receptor TGF- β R2.

Metodologia: Estudo transversal. Cento e oitenta e duas radiografias panorâmicas de pacientes em tratamento foram utilizadas para identificar fusão radicular em molares mandibulares, definido grupo caso (ao menos um molar mandibular com raiz fusionada) e grupo controle (todos os molares mandibulares permanentes com raízes separadas). Amostras de saliva foram coletadas para extração de DNA e genotipagem em tempo real dos SNPs rs1800470 e rs4803455 em *TGFB1* e rs764522 e rs3087465 em *TGFBR2*. **Resultados:** Setenta e três pacientes (40,1%) apresentaram ao menos um molar mandibular com raiz fusionada e 109 foram controles. As distribuições genótípicas entre casos e controles foram comparadas por meio do teste do qui-quadrado. O SNP rs4803455 em *TGFB1* destacou-se como o marcador mais relevante, com maior frequência do genótipo CC no grupo controle e maior proporção de portadores do alelo A (AC + AA) entre os casos, sugerindo menor probabilidade de fusão radicular em molares mandibulares para indivíduos com genótipo CC (OR \approx 0,46; IC95%: 0,21–1,01; p = 0,047). Não foram observadas associações significativas para rs1800470 em *TGFB1* e rs764522 e rs3087465 em *TGFBR2*. **Conclusão:** O polimorfismo rs4803455 em *TGFB1* pode estar associado à fusão radicular em molares mandibulares, sugerindo possível efeito protetor do genótipo CC e participação da via TGF- β na determinação da morfologia radicular.

Palavras-chave: Molares. Odontogênese. TGF-beta. Polimorfismo de nucleotídeo único.

Nascimento VPMT. Association between root fusion of mandibular molars with polymorphism in genes encoding growth factors. Curitiba: Universidade Tuiuti do Paraná; 2026.

ABSTRACT

Objective: To investigate the association between root fusion in mandibular molars and polymorphisms in genes encoding TGF- β 1 and the TGF- β receptor 2 (TGF- β R2). **Methodology:** This was a cross-sectional study. A total of 182 panoramic radiographs from patients were used to identify root fusion in mandibular molars, defining the case group (at least one mandibular molar with fused roots) and the control group (all permanent molars with separated roots). Saliva samples were collected for DNA extraction and real-time genotyping of the SNPs rs1800470 and rs4803455 in *TGFB1* and rs764522 and rs3087465 in *TGFBR2*. **Results:** Seventy-three patients (40.1%) presented at least one mandibular molar with fused roots and 109 were controls. Genotype distributions between cases and controls were compared using the chi-square test. The rs4803455 SNP in *TGFB1* emerged as the most relevant marker, with a higher frequency of the CC genotype in the control group and a higher proportion of A-allele carriers (AC + AA) among cases, suggesting a lower probability of root fusion in mandibular molars for individuals with the CC genotype (OR \approx 0.46; 95% CI: 0.21–1.01; $p = 0.047$). No significant associations were observed for rs1800470 in *TGFB1* or for rs764522 and rs3087465 in *TGFBR2*. **Conclusion:** The rs4803455 polymorphism in *TGFB1* may be associated with root fusion in mandibular molars, suggesting a possible protective effect of the CC genotype and involvement of the TGF- β pathway in determining root morphology.

Keywords: Molars. Odontogenesis. TGF-beta. Polymorphism, Single Nucleotide.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. p. 26
Dos Autores. Configuração radicular dos molares.

Figura 2. p. 28
Fluxograma dos pacientes incluídos.

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1. p. 30
Características dos SNPs estudados nos fatores de crescimento.
- Tabela 2. p. 30
Distribuição genotípica entre o grupo controle e paciente com pelo menos uma raiz mandibular fundida.
- Tabela 3. p. 31
Distribuição genotípica entre os subgrupos de controle: pacientes com pelo menos uma segunda raiz mandibular fusionada e pacientes com pelo menos uma terceira raiz mandibular fusionada.
- Tabela 4. p. 32
Teste de equilíbrio de Hardy-Weinberg (EHW) para os SNPs avaliados no grupo total (n = 182).

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

2D	Bidimensional (duas dimensões)
3D	Tridimensional (três dimensões)
α	Nível de significância estatística (alfa)
B	Poder estatístico (beta)
AKT	Proteína quinase AKT (serina/treonina quinase envolvida em vias de sinalização celular)
BMP	Bone Morphogenetic Protein (Proteína Morfogenética Óssea)
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DNA	Deoxyribonucleic Acid (Ácido Desoxirribonucleico)
ECM	Extracellular Matrix (Matriz Extracelular)
EHW	Equilíbrio de Hardy-Weinberg
Erk1/2	Extracellular signal-regulated kinases 1 e 2 (Quinases reguladas por Sinal Extracelular 1 e 2)
FGFR2	Fibroblast Growth Factor Receptor 2 (Receptor 2 do Fator de Crescimento de Fibroblastos)
GWAS	Genome-Wide Association Study (Estudo de Associação Genômica Ampla)
IC 95%	Intervalo de confiança de 95%
Kappa	Estatística kappa de Cohen (medida de concordância)
Loci	Plural de Locus; é uma posição fixa e específica em um cromossomo, onde está localizado determinado gene ou marcador genético
LPDO	Laboratório de Pesquisa em Odontologia
MAF	Minor Allele Frequency (Frequência do Alelo Minoritário)
MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinase (Proteína Quinase ativada por Mitógeno; ex.: p38 MAPK)
MI	Microlitro (unidade de volume)
Mm	Micromolar (concentração em micromol por litro)

NanoDrop	Espectrofotômetro NanoDrop 1000 (Thermo Scientific), para quantificação de DNA.
Ng	Nanograma (unidade de massa)
OR	Odds Ratio (Razão de Chances)
p	Valor de p (probabilidade em testes de hipótese estatística)
PCR	Polymerase Chain Reaction (Reação em Cadeia da Polimerase)
PPGO	Programa de Pós-Graduação em Odontologia
RNA	Ribonucleic Acid (Ácido Ribonucleico)
SNP	Single Nucleotide Polymorphism (Polimorfismo de Nucleotídeo Único)
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences (software de análise estatística)
SMAD	Proteínas SMAD (mediadores intracelulares da via TGF-β)
STREGA	Strengthening the Reporting of Genetic Association Studies
TaqMan	Método de genotipagem baseado em sondas TaqMan (ensaio TaqMan)
TGF-β	Transforming Growth Factor beta (Fator de Crescimento Transformador beta)
TGF-β1	Transforming Growth Factor beta 1 (Fator de Crescimento Transformador beta 1)
TGF-β2	Transforming Growth Factor beta 2 (Fator de Crescimento Transformador beta 2)
TGFBR2	Transforming Growth Factor Beta Receptor 2 (Receptor 2 do TGF-β)
TGFB1	Gene que codifica o TGF-β1
TGFB2	Gene que codifica o TGF-β2
UFF	Universidade Federal Fluminense
UTP	Universidade Tuiuti do Paraná

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	16
2. OBJETIVOS	19
3. MANUSCRITO - ESCRITORES E PERIÓDICO	20
3.1. MANUSCRITO	21
3.2. RESUMO	21
3.3. INTRODUÇÃO	22
3.4. MATERIAIS E MÉTODOS	24
3.5. RESULTADOS	28
3.6. DISCUSSÃO	33
3.7. CONCLUSÃO	38
3.8. REFERÊNCIA	39
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	43
5. REFERÊNCIA	45
6. APÊNDICE	50

1. INTRODUÇÃO

A anatomia do sistema de canais radiculares constitui um dos aspectos mais desafiadores da terapia endodôntica contemporânea e influencia diretamente o êxito clínico. O conhecimento detalhado das variações anatômicas radiculares e dos sistemas de canais é essencial para o diagnóstico, o planejamento e a execução do tratamento endodôntico, uma vez que a não identificação de canais adicionais ou a instrumentação inadequada podem comprometer o prognóstico (Ahmed HMA, 2022).

A fusão radicular em molares mandibulares configura uma variação morfológica que envolve o número de raízes, a disposição dos canais e o padrão de formação do tronco radicular. Estudos morfológicos clássicos e análises recentes demonstram que a forma de separação, manutenção da união ou fusão parcial ou total das raízes varia entre indivíduos e grupos populacionais, o que repercute na descrição, classificação e interpretação dessa anatomia (Ahmed *et al.*, 2021). A morfogênese dentária, resultante de interações epitélio-mesenquimais reguladas por múltiplas vias de sinalização, é responsável pela configuração coronária e pelo desenho radicular ao longo do desenvolvimento (Kondo; Morita; Ohshima, 2022). Nessa perspectiva, a fusão radicular pode ser entendida como manifestação dessa mesma lógica biológica, influenciando a divisão, a forma e a modelagem das raízes e contribuindo para a diversidade anatômica observada na dentição humana (Kondo; Morita; Ohshima, 2022).

De acordo com critérios amplamente utilizados, qualquer molar que apresenta raízes fusionadas em posição apical à região usual da furca deve ser considerado como portador de fusão radicular, caracterizando-se, em exames de imagem, pela ausência de espaço do ligamento periodontal ou pela presença de tecido ósseo entre as raízes em qualquer nível apical à bifurcação (Ross; Evanchik, 1981). A fusão

radicular pode apresentar distintos graus e configurações, o que interfere na abordagem clínica dos molares acometidos (Hou & Tsai, 1994). A radiografia panorâmica digital 2D pode ser empregada como recurso válido para a avaliação global da morfologia radicular de molares mandibulares permanentes em nível de triagem morfológica, sobretudo quando as raízes dos molares mandibulares se apresentam claramente separadas, extensamente fusionadas ou com padrões radiográficos compatíveis com fusão parcial (Oliveira ML, 2025).

A investigação de marcadores genéticos associados à fusão radicular tem despontado como um campo promissor para elucidar os mecanismos moleculares que orientam o desenvolvimento dentário. A identificação de polimorfismos relacionados à formação e à função da bainha epitelial de Hertwig e ao controle da morfogênese radicular pode viabilizar a construção de painéis preditivos capazes de auxiliar na antecipação de anatomias complexas antes de procedimentos clínicos, reduzindo o risco de complicações iatrogênicas (Locks *et al.*, 2024). Além disso, a demonstração de vias moleculares compartilhadas entre diferentes anomalias do desenvolvimento dentário, como agenesias, dentes supranumerários e fusões radiculares, sugere que estudos de associação genômica ampla (GWAS) possam apontar genes candidatos comuns, oferecendo uma visão mais abrangente dos fatores hereditários que modulam a odontogênese (Locks *et al.*, 2024).

A elucidação desses mecanismos genéticos cria oportunidades para estratégias diagnósticas personalizadas baseadas no perfil genético do paciente. Tal perspectiva é particularmente relevante na Endodontia, considerando que molares com raízes fusionadas tendem a apresentar sistemas de canais radiculares mais complexos do que dentes com raízes separadas, o que exige planejamento minucioso e condutas clínicas adaptadas à especificidade anatômica de cada caso (Martins *et al.*, 2016).

À luz desses avanços, especialmente dos resultados que relacionam variantes no gene *FGFR2* à presença de raízes fusionadas em molares de indivíduos não sindrômicos (Meyfarth *et al.*, 2025), a fusão radicular passa a ser reconhecida como um fenótipo em que se articulam processos de desenvolvimento radicular, vias de sinalização e polimorfismos em genes-chave. A associação de polimorfismos intrônicos em *FGFR2* com esse padrão anatômico aproxima o estudo das fusões radiculares do amplo espectro das alterações craniofaciais, sugerindo um contínuo entre síndromes raras e anomalias dentárias isoladas mais frequentes. Considerando esse cenário, ainda se observa uma lacuna na caracterização integrada, anatômica e genética da fusão radicular em diferentes populações.

Diante disso, o presente estudo objetivou investigar a associação entre a presença de fusão radicular em molares mandibulares e polimorfismos de nucleotídeo único em genes relacionados à via TGF- β , especificamente *TGFB1* (que codifica o TGF- β 1) e *TGFBR2* (que codifica o receptor tipo 2 de TGF- β), por meio de um delineamento caso-controle com caracterização radiográfica do fenótipo e genotipagem de SNPs em DNA obtido de células epiteliais da saliva (Küchler *et al.*, 2012). Assim, este trabalho aborda a fusão radicular em molares sob essa dupla perspectiva, anatômica e genética, com o intuito de oferecer subsídios mais robustos para o entendimento de sua etiologia, para o refinamento do diagnóstico e para a construção de estratégias terapêuticas mais personalizadas.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVOS GERAIS:

Investigar a associação entre a presença de fusão radicular em molares mandibulares de indivíduos não sindrômicos e polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) em genes relacionados à via TGF- β , especificamente *TGFB1* (que codifica o TGF- β 1) e *TGFBR2* (que codifica o receptor tipo 2 de TGF- β), por meio de um estudo transversal baseado em caracterização radiográfica do fenótipo e genotipagem em DNA obtido da saliva.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

Caracterizar radiograficamente, em radiografias panorâmicas digitais 2D, a morfologia radicular dos molares mandibulares permanentes, classificando-os em raízes separadas ou fusionadas, com critérios padronizados e avaliando a reprodutibilidade intra e interobservador.

Avaliar a associação entre a presença de fusão radicular em molares mandibulares e os genótipos dos SNPs rs1800470 e rs4803455 em *TGFB1* e rs764522 e rs3087465 em *TGFBR2*, em diferentes modelos genéticos.

Interpretar os achados à luz do papel biológico da via TGF- β na morfogênese radicular, discutindo implicações clínicas, limitações do estudo e perspectivas para pesquisas futuras (incluindo o uso de tomografia computadorizada de feixe cônico e painéis genéticos ampliados).

3. MANUSCRITO

ASSOCIAÇÃO ENTRE FUSÃO RADICULAR DE MOLARES MANDIBULARES COM POLIMORFISMO EM GENES QUE CODIFICAM FATORES DE CRESCIMENTO¹

Thais Vilalba Vilalba Paniagua Machado do Nascimento¹, Luiz Fernando Fariniuk¹, Bianca Marques de Mattos de Araujo¹, Lívia Azeredo Alves Antunes², Leonardo dos Santos Antunes², Vânia Gomes de Moraes², Flávio Magno Gonçalves¹, Gabriela Fonseca-Souza^{1,3}, Erika Calvano Kuchler^{1,4}, Flares Baratto Filho^{1,5}.

¹ School of Dentistry, Tuiuti University of Paraná, Curitiba, PR, Brazil.

² Department of Specific Formation, Fluminense Federal University, Niterói, RJ, Brazil.

³ Department of Stomatology, Federal University of Paraná, Curitiba, PR, Brazil.

⁴ University Hospital Bonn, Medical Faculty, Welschnonnenstr. 17, 53111 Bonn, Germany.

⁵ Department of Dentistry, University of Joinville Region (Univille), Joinville, SC, Brazil.

Autor correspondente:

Erika Calvano Kuchler

erika.kuchler@ukbonn.de

¹ Manuscrito será submetido ao periódico: Brazilian Dental Journal.

Manuscrito formatado de acordo com as normas específicas do periódico (acessado em: 12/03/2026).

3. MANUSCRITO

ASSOCIAÇÃO ENTRE FUSÃO RADICULAR DE MOLARES MANDIBULARES COM POLIMORFISMO EM GENES QUE CODIFICAM FATORES DE CRESCIMENTO

RESUMO

A fusão radicular em molares mandibulares representa uma variação anatômica relevante e pode refletir da ação de vias de sinalização envolvidas na morfogênese radicular, incluindo a via do TGF- β . Com o objetivo de investigar a associação entre fusão radicular em molares mandibulares e polimorfismos em genes que codificam TGF- β 1 e o receptor TGF- β 2 (TGFB2). Trata-se de um estudo transversal, 182 radiografias panorâmicas foram avaliadas para identificar fusão radicular em molares mandibulares, definindo grupo caso (ao menos um molar mandibular com raiz fusionada) e o grupo controle (todos os molares mandibulares permanentes com raízes separadas). Amostras de saliva foram coletadas para extração de DNA e genotipagem em tempo real dos SNPs rs1800470 e rs4803455 em TGFB1 e rs764522 e rs3087465 em TGFB2. Setenta e três indivíduos (40,1%) apresentaram pelo menos um molar mandibular com raiz fusionada e 109 foram controles. As distribuições genotípicas foram comparadas entre casos e controles por meio do teste do qui quadrado, e razões de chances com intervalos de confiança de 95% foram calculadas. O SNP rs4803455 em TGFB1 destacou-se como o marcador mais relevante, com maior frequência do genótipo CC no grupo controle e maior proporção de portadores do alelo A (AC + AA) entre os casos, sugerindo menor probabilidade de

fusão radicular em indivíduos com genótipo CC (OR = 0,46; IC95%: 0,21–1,01; p = 0,047). O polimorfismo rs4803455 em TGFB1 pode estar associado à fusão radicular em molares mandibulares, sugerindo a participação da via TGF- β na morfologia radicular.

Palavras-chave: Molares. Odontogênese. TGF-beta. Polimorfismo de nucleotídeo único.

INTRODUÇÃO

Diante das variações anatômicas radiculares, a fusão radicular em molares mandibulares configura uma variação morfológica que envolve o número de raízes, a disposição dos canais e o padrão de formação do tronco radicular. Estudos morfológicos clássicos e análises recentes demonstram que a forma de separação, manutenção da união ou fusão parcial ou total das raízes varia entre indivíduos e grupos populacionais, o que repercute na descrição, classificação e interpretação dessa anatomia (1, 2). A morfogênese dentária, resultante de interações epitélio mesenquimais reguladas por múltiplas vias de sinalização, é responsável pela configuração coronária e pelo desenho radicular ao longo do desenvolvimento (3). Nessa perspectiva, a fusão radicular pode ser entendida como manifestação dessa mesma lógica biológica, influenciando a divisão, a forma e a modelagem das raízes e contribuindo para a diversidade anatômica observada na dentição humana (3).

Do ponto de vista clínico, a fusão radicular pode ocorrer em diferentes graus e configurações, interferindo no manejo terapêutico de molares acometidos (4). De acordo com critérios amplamente utilizados, qualquer molar que apresente raízes fusionadas apicalmente ao nível habitual da furca deve ser considerado como exibindo

fusão radicular, a qual é caracterizada, em exames de imagem, pela ausência de espaço do ligamento periodontal ou pela presença de tecido ósseo entre as raízes em qualquer nível apical à bifurcação (5). Embora a radiografia panorâmica digital bidimensional apresente limitações inerentes à sua projeção bidimensional, ela pode ser utilizada como ferramenta válida para a avaliação global da morfologia radicular de molares mandibulares permanentes em contexto de triagem morfológica, especialmente quando as raízes se mostram claramente separadas, extensamente fusionadas ou com padrões radiográficos sugestivos de fusão parcial (6).

A identificação de polimorfismos relacionados à formação e à função da bainha epitelial de Hertwig e ao controle da morfogênese radicular pode viabilizar o desenvolvimento de painéis preditivos capazes de auxiliar na antecipação de anatomias complexas antes dos procedimentos clínicos, reduzindo, assim, o risco de complicações iatrogênicas (7). A demonstração de vias moleculares compartilhadas entre diferentes anomalias do desenvolvimento dentário, como agenesia, dentes supranumerários e fusão radicular, sugere ainda que determinados genes atuam como moduladores centrais da odontogênese, influenciando um amplo espectro de fenótipos (7).

Essa perspectiva é reforçada por achados recentes que associam variantes no gene *FGFR2* à presença de raízes fusionadas em molares de indivíduos não síndrômicos, indicando que polimorfismos nesse receptor de fator de crescimento contribuem para o fenótipo de fusão radicular (8). Esses resultados inserem a fusão radicular em um conjunto de alterações craniofaciais e dentárias já associadas a variantes em *FGFR2*, sugerindo que genes envolvidos em vias de sinalização mediadas por fatores de crescimento desempenham papel relevante na determinação da morfologia radicular. Esse contexto sustenta a hipótese de que genes relacionados à via do TGF- β , incluindo *TGFB1* e *TGFBR2*, ou componentes de suas cascatas de

sinalização, também possam influenciar a suscetibilidade à fusão radicular em molares.

Nesse contexto, permanece uma lacuna importante na caracterização da associação entre fusão radicular de molares mandibulares e variação genética em genes relacionados à via do TGF- β , o que torna relevante investigar se polimorfismos em TGFB1 e TGFBR2 contribuem para esse fenótipo em indivíduos não sindrômicos.

Assim, o objetivo do presente estudo foi avaliar a associação entre a presença de fusão radicular em molares mandibulares e polimorfismos de nucleotídeo único em genes relacionados à via do TGF- β , especificamente TGFB1 e TGFBR2, utilizando um delineamento caso-controle baseado na caracterização radiográfica do fenótipo em radiografias panorâmicas e na genotipagem de SNPs em DNA obtido de células epiteliais salivares.

Com base nessas evidências, formulou-se a hipótese de que polimorfismos em TGFB1 (rs1800470 e rs4803455) e em TGFBR2 (rs764522 e rs3087465) estão associados à presença de fusão radicular em molares mandibulares de indivíduos não sindrômicos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Desenho do estudo e aspectos éticos

Este estudo transversal de associação fenótipo-genótipo dentário utilizou radiografias panorâmicas para determinar os fenótipos e DNA obtido de células epiteliais da saliva para investigar SNPs em genes candidatos relacionados à via TGF- β . O protocolo do estudo foi revisado e autorizado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Local (Universidade Federal Fluminense, Parecer nº 6.983.655), seguindo

rigorosamente os princípios da versão mais recente da Declaração de Helsinque (9). Todos os participantes, ou seus responsáveis legais quando aplicável, forneceram consentimento livre e esclarecido por escrito antes da inclusão no estudo. Além disso, as diretrizes STREGA (10) foram seguidas para garantir um desenho e relato de estudo robustos.

Cálculo do tamanho da amostra e descrição da casuística

O cálculo do tamanho da amostra foi baseado na distribuição estimada de genótipos entre os grupos (11). Determinou-se que um mínimo de 60 indivíduos por grupo seria necessário para detectar uma diferença na frequência genotípica de 0,25, considerando um nível de significância (α) de 0,05, poder estatístico ($1-\beta$) de 0,80 e um grau de liberdade. Os participantes foram recrutados consecutivamente e por conveniência na Universidade Federal Fluminense (UFF), Rio de Janeiro, entre setembro de 2024 e setembro de 2025.

Crítérios de Elegibilidade

Os critérios de inclusão compreenderam indivíduos em tratamento ortodôntico que apresentassem radiografias panorâmicas digitais 2D de molares mandibulares permanentes com rizogênese completa. Foram excluídos os participantes com síndromes genéticas diagnosticadas, fissuras labiopalatinas ou molares com processos extensos de reabsorção radicular. Adicionalmente, descartaram-se exames radiográficos que apresentassem baixa qualidade técnica, erros de exposição, processamento incorreto ou artefatos que comprometessem a visualização da morfologia radicular. Especificamente para a composição do grupo controle, foram excluídos indivíduos com ausência de um ou mais molares mandibulares ou que apresentassem pelo menos um molar mandibular com evidência

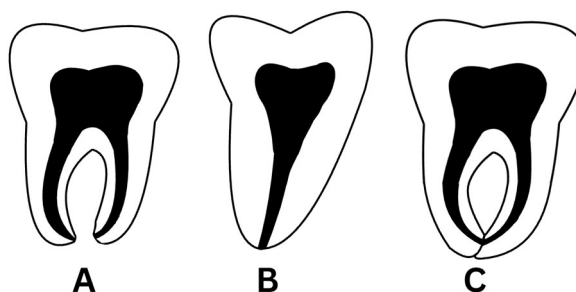
radiográfica de fusão radicular.

Análise Radiográfica e Calibração

A radiografia panorâmica digital bidimensional foi utilizada para avaliar a morfologia radicular. Conforme descrito por Oliveira (6), essa modalidade é adequada para triagem morfológica, proporcionando uma visão abrangente das estruturas maxilofaciais. No presente estudo, a análise seguiu protocolos padronizados (5) para identificar se as raízes pareciam claramente separadas, fundidas ou com padrões de fusão parcial.

As análises foram realizadas por um endodontista que havia sido previamente treinado e calibrado por um especialista sênior. A reprodutibilidade da análise foi verificada utilizando o teste kappa de Cohen, resultando em concordância interobservador e intraobservador de 0,90. As raízes de cada molar mandibular permanente foram examinadas digitalmente e classificadas de acordo com a configuração radicular (Figura 1): (A) raízes separadas; (B) raízes fundidas em todo o seu comprimento; e (C) raízes fundidas na porção apical.

Figura 1: Avaliação e classificação da morfologia radicular dos molares mandibulares em radiografias panorâmicas.



Dos Autores. Configuração radicular dos molares. A - Molar com raízes separadas; B - Molar com raízes fundidas em toda a sua extensão; C - Molar com raízes fundidas na posição apical.

O grupo de casos foi definido pela presença de pelo menos um molar mandibular com raiz fusionada, enquanto o grupo controle incluiu apenas indivíduos com todos os molares mandibulares apresentando raízes separadas.

Extração de DNA e análise de SNPs

Os SNPs foram selecionados com base em uma frequência alélica menor (MAF) superior a 20%, conforme determinado pelo banco de dados público dbSNP (12). Os seguintes quatro SNPs em dois genes candidatos foram selecionados: TGFB1 (rs1800470 e rs4803455) e TGFBR2 (rs764522 e rs3087465). As características desses SNPs são apresentadas na Tabela 1.

A avaliação da quantidade e da pureza do DNA (13) foi realizada por espectrofotometria (NanoDrop 1000; Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, EUA). A genotipagem dos SNPs selecionados foi realizada de forma cega utilizando a reação em cadeia da polimerase (PCR) e o método TaqMan em um sistema de PCR em tempo real StepOnePlus (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, EUA), de acordo com um protocolo estabelecido (14). Os analistas do laboratório desconheciam a qual grupo as amostras pertenciam. Os primers, sondas e o master mix universal foram fornecidos pela Applied Biosystems (Foster City, CA, EUA).

O processo de PCR envolveu uma desnaturação inicial a 95 °C por 30 segundos, seguida por 40 ciclos de desnaturação a 92 °C por 5 segundos e anelamento/extensão a 60 °C por 20 segundos. Cada reação de 3,125 µL continha 1,5 µL de Master Mix, 0,125 µM de sonda TaqMan e 4 nG de DNA em água livre de nucleases a 1,5 µM. Os ensaios e reagentes foram fornecidos pela Applied Biosystems. Para garantir a confiabilidade da genotipagem, 10% das amostras foram selecionadas aleatoriamente para análise por PCR em duplicata, resultando em 100% de concordância entre os resultados iniciais e repetidos.

Análise estatística

O equilíbrio de Hardy-Weinberg (EHW) foi testado para todos os SNPs a fim de garantir a confiabilidade dos dados de genotipagem.

Estatísticas descritivas foram utilizadas para caracterizar a amostra do estudo, e as frequências genótípicas foram calculadas para todos os SNPs investigados. Comparações das distribuições genótípicas em diferentes modelos foram realizadas utilizando o teste qui-quadrado.

Razões de chances (ORs) e intervalos de confiança de 95% (IC 95%) foram calculados para quantificar a força da associação. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o software SPSS, com nível de significância estabelecido em $\alpha = 0,05$.

Resultados

O processo de triagem é apresentado na Figura 2.

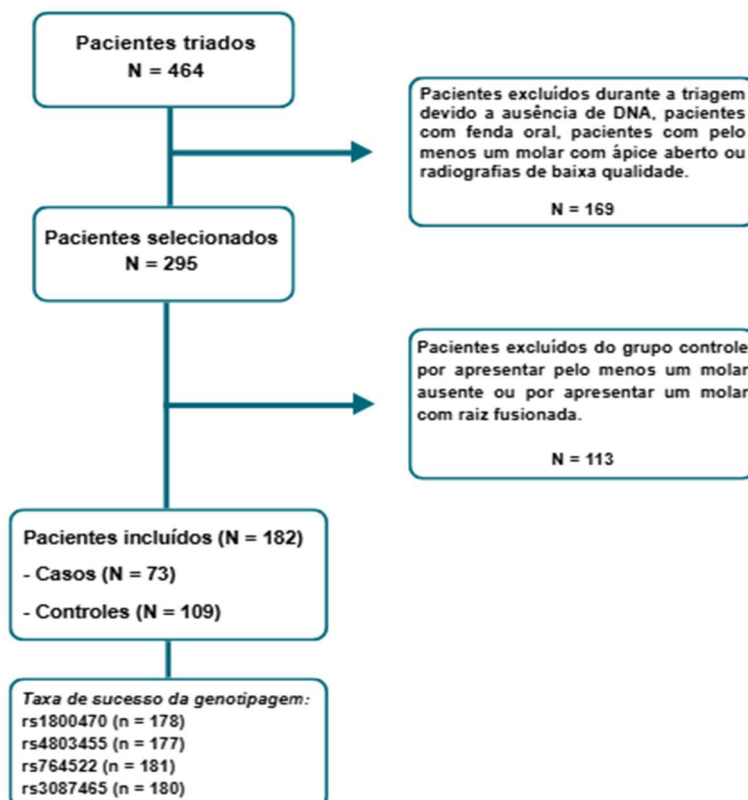


Figura 2. Fluxograma dos pacientes incluídos.

A amostra final foi composta por 182 indivíduos (70 [38,46%] homens e 112 [61,54%] mulheres). O grupo controle incluiu 109 (59,89%) participantes (47 homens [43,1%] e 62 mulheres [56,9%]), enquanto o grupo de casos (pelo menos um molar mandibular com raiz fusionada) totalizou 73 (40,11%) indivíduos (23 homens [31,5%] e 50 mulheres [68,5%]). Não houve diferença estatisticamente significativa na distribuição por sexo entre os grupos ($p = 0,115$; OR = 1,65; IC95% = 0,87 - 3,11).

No grupo de casos, observou-se que 47 indivíduos apresentavam fusão radicular em ao menos um segundo molar, e 45 indivíduos possuíam a condição em ao menos um terceiro molar.

As frequências genotípicas para os quatro SNPs analisados (rs1800470, rs4803455, rs764522 e rs3087465) não apresentaram desvio significativo do Equilíbrio de Hardy-Weinberg ($p > 0,05$), conforme apresentado na Tabela 4.

A Tabela 2 descreve a distribuição genotípica entre o grupo controle e o grupo de casos. O genótipo CC foi mais frequente no grupo controle em comparação ao grupo com fusão radicular (modelo recessivo: AA + AC vs. CC, $p = 0,047$). Indivíduos portadores do genótipo CC apresentaram menor probabilidade de desenvolver fusão radicular nos molares mandibulares (OR = 0,46; IC95% = 0,21 - 1,01).

Quanto à análise por subgrupos, a Tabela 3 comparou o grupo controle com a ocorrência de fusão especificamente em segundos ou terceiros molares mandibulares, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes ($p > 0,05$).

Tabela 1. Características dos SNPs estudados nos fatores de crescimento.

Gene	ID do SNP	Função do SNP	MAF global	Alteração de base
TGFB1	rs1800470	Variante Missense	0,495	A > G
	rs4803455	Variante de Íntron	0,480	C > A
TGFBR2	rs764522	Variante a Montante	0,253	C > G
	rs3087465	Variante a Montante	0,248	A > G

Nota: Dados obtidos de bases de dados <http://www.thermofisher.com> e <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>. MAF significa frequência do alelo minoritário.

Tabela 2. Distribuição genotípica entre o grupo controle e pacientes com pelo menos um molar mandibular com raiz fusionada.

Gene	SNP	Genótipos n (%)						valor p
		Controle			Raiz de fusão			
		<u>AA</u>	<u>AG</u>	<u>GG</u>	<u>AA</u>	<u>AG</u>	<u>GG</u>	
TGFB1	rs1800470	37 (35,2%)	47 (44,8%)	21 (20%)	17 (23,3%)	37 (50,7%)	19 (26,0%)	0,218
TGFB1	rs4803455	28 (26,4%)	48 (45,3%)	30 (28,3%)	27 (38,1%)	33 (46,5%)	11 (15,5%)	0,087
TGFBR2	rs764522	59 (54,6%)	38 (35,2%)	11 (10,2%)	37 (50,7%)	26 (35,6%)	10 (13,7%)	0,743
TGFBR2	rs3087465	14 (13,0%)	54 (50,0%)	40 (37,0%)	11 (15,3%)	32 (44,4%)	29 (40,3%)	0,754

Tabela 3. Distribuição genotípica entre os subgrupos de controle: pacientes com pelo menos uma segundo molar mandibular com raiz fusionada e pacientes com pelo menos um terceiro molar mandibular com raiz fusionada.

Gene	SNP	Genótipos n (%)										
		Controle			Fusão radicular em segundos molares			valor p	Fusão radicular em terceiros molares			valor p
		<u>AA</u>	<u>AG</u>	<u>GG</u>	<u>AA</u>	<u>AG</u>	<u>GG</u>		<u>AA</u>	<u>AG</u>	<u>GG</u>	
TGFB1	rs1800470	37 (35,2%)	47 (44,8%)	21 (20%)	12 (25,5%)	20 (42,5%)	15 (31,9%)	0,231	11 (24,4%)	21 (46,7%)	13 (28,9%)	0,321
	rs4803455	28 (26,4%)	48 (45,3%)	30 (28,3%)	18 (40,0%)	19 (42,2%)	8 (17,8%)	0,185	17 (38,6%)	20 (45,4)	7 (15,9%)	0,175
TGFB2	rs764522	59 (54,6%)	38 (35,2%)	11 (10,2%)	23 (48,9%)	17 (36,2%)	7 (14,9%)	0,658	23 (51,1%)	15 (33,3%)	7 (15,5%)	0,642
	rs3087465	14 (13,0%)	54 (50,0%)	40 (37,0)	7 (14,9%)	21 (44,7%)	19 (40,4%)	0,826	8 (18,2%)	18 (40,9%)	18 (40,9%)	0,533

Tabela 4. Teste de equilíbrio de Hardy-Weinberg (EHW) para os SNPs avaliados no grupo total (n = 182)

Gene	SNP	Genótipo	n	Frequência observada (%)	Frequência esperada* (%)	p (EHW)**
<i>TGFB1</i>	rs1800470	AA	54	29,7	29,4	> 0,05
		AG	84	46,2	46,2	
		GG	44	24,2	24,4	
	rs4803455	AA	55	30,2	30,0	> 0,05
		AC	81	44,5	44,8	
		CC	41	22,5	25,2	
<i>TGFBR2</i>	rs764522	CC	96	52,7	52,4	> 0,05
		CG	64	35,2	35,2	
		GG	21	11,5	12,4	
	rs3087465	AA	25	13,7	13,1	> 0,05
		AG	86	47,0	47,7	
		GG	69	37,9	39,2	

* Calculadas a partir das frequências alélicas sob hipótese de equilíbrio de Hardy-Weinberg.

** Teste do qui-quadrado para EHW.

DISCUSSÃO

Os polimorfismos de nucleotídeo único (SNP) correspondem a variações em uma única base na sequência do ácido desoxirribonucleico (DNA) e representam a forma mais frequente de variabilidade genética em humanos, podendo alterar a expressão gênica, o processamento do RNA mensageiro e a função da proteína produzida. Entre os genes modulados por SNPs, destaca-se o gene do fator de crescimento transformador beta 1 (TGF β 1), que codifica uma citocina central na regulação da proliferação e diferenciação celular, na dinâmica da matriz extracelular (ECM) e na remodelação óssea e cartilaginosa (15). O polimorfismo rs1800470, localizado na região codificante do gene TGFB1, promove uma substituição de nucleotídeo que resulta em alteração aminoacídica na proteína TGF β 1, com potencial impacto sobre sua estabilidade, secreção e eficiência de sinalização em vias canônicas dependentes de SMAD e em vias não canônicas, influenciando, assim, a homeostase tecidual e o padrão de crescimento esquelético (15,16). Além disso, TGF β 1 participa da diferenciação odontoblástica e da formação radicular durante a odontogênese, e variantes em TGFB1, como o rs1800470, já foram associadas à redução do tamanho dentário, sugerindo que microdontia e agenesia dentária podem compartilhar um substrato genético comum mediado, ao menos em parte, por alterações nesse gene (17).

De forma integrada, esses dados indicam que o rs1800470 em TGFB1 é um SNP funcionalmente relevante, capaz de modular a via de TGF β 1 em diferentes contextos do desenvolvimento craniofacial (15,16,18). A combinação de efeitos sobre o crescimento mandibular (padrão sagital) e sobre processos odontogênicos (tamanho dentário e agenesia) torna essa variante um candidato plausível para explicar parte da diversidade interindividual observada em padrões esqueléticos e em anomalias

dentárias, justificando sua investigação em estudos que buscam relacionar perfil genético e alterações estruturais no processo odontogênico.

Neste estudo transversal fenótipo-genótipo, a avaliação padronizada de radiografias panorâmicas digitais permitiu classificar, em nível de triagem, a morfologia radicular dos molares mandibulares permanentes em raízes separadas ou fusionadas, com excelente reprodutibilidade intra e interobservador ($Kappa=0,9$), em consonância com trabalhos que utilizam imagem bidimensional ou tomográfica para caracterização anatômica de molares (19,20). A estratégia de definir como casos indivíduos com pelo menos um molar inferior com raiz fusionada e, como controles, apenas aqueles com todos os molares mandibulares com raízes nitidamente separadas, reduziu o risco de classificações intermediárias e favoreceu um contraste mais nítido entre fenótipos extremos, como recomendado em estudos de associação genética com desfechos morfológicos (13,14).

Na avaliação da associação entre os polimorfismos selecionados e a fusão radicular em molares mandibulares, o SNP rs4803455, localizado no gene TGFB1, mostrou-se o marcador mais relevante na amostra estudada. A ausência de desvios significativos do equilíbrio de Hardy Weinberg para os quatro SNPs estudados, conforme a Tabela 4, reforça a confiabilidade dos dados de genotipagem e sugere que não houve viés importante decorrente de erros técnicos ou de seleção extrema da amostra. Quando considerados os indivíduos com pelo menos um molar mandibular com raiz fusionada em comparação aos controles com todos os molares apresentando raízes separadas, o genótipo CC foi mais frequente no grupo controle, enquanto os genótipos portadores do alelo A (AA + AC) ocorreram relativamente mais entre os casos, resultando em uma razão de chances indicativa de menor probabilidade de fusão radicular para os portadores do genótipo CC (OR \approx 0,46; IC95%: 0,21 - 1,01). Embora o valor de p obtido ($p = 0,047$) se situe próximo ao limiar

de significância estatística e o limite superior do intervalo de confiança se aproxime de 1, esses achados sugerem, em conjunto, um possível efeito protetor do genótipo CC do rs4803455 em relação à ocorrência de raízes fusionadas em molares mandibulares. Em contraste, os demais SNPs analisados em TGFB1 (rs1800470) e em TGFBR2 (rs764522 e rs3087465) não apresentaram diferenças significativas na distribuição genotípica entre casos e controles, o que indica que, dentro das limitações da amostra deste estudo, não foi possível demonstrar um papel desses marcadores específicos na predisposição à fusão radicular.

Do ponto de vista genético, o achado central deste trabalho foi a diferença de distribuição genotípica do rs4803455 em TGFB1 entre indivíduos com raízes mandibulares fusionadas e aqueles com raízes separadas. O genótipo CC mostrou-se mais frequente no grupo controle e esteve associado a menor probabilidade de fusão radicular (AA + AC vs. CC, $p = 0,047$; OR $\approx 0,46$; IC95%: 0,21-1,01). Embora rs4803455 seja uma variante intrônica, e não missense, é plausível que atue como marcador em desequilíbrio de ligação com variantes funcionais em TGFB1 ou em regiões regulatórias adjacentes, modulando a expressão e/ou a sinalização de TGF β 1 (15,16). Estudos em humanos sugerem que variantes em TGFB1 influenciam a odontogênese e a formação radicular, seja por interferência na diferenciação odontoblástica e na dentinogênese radicular (21,22), seja por associação com fenótipos dentários como hipodontia e variação de tamanho coronário (23). Nesse contexto, o efeito protetor observado para o genótipo CC reforça a hipótese de que a integridade da sinalização mediada por TGF β 1 é relevante para manter a individualização dos cones radiculares ao longo da furca, prevenindo coalescência excessiva de dentina e cimento entre as raízes.

Os resultados também dialogam com achados prévios que apontam o eixo TGF- β 1/TGFBR2 como modulador de diferentes fenótipos craniofaciais.

Fonseca-Souza (17) observaram que o rs1800470 em TGFB1 apresenta associação limítrofe com a combinação fissura labiopalatina não síndrômica e agenesia dentária, sugerindo que essa variante pode participar de um substrato genético comum a anomalias de palatogênese e odontogênese. Em paralelo, Kirschneck (24) demonstraram que o polimorfismo rs3087465 na região promotora de TGFBR2 está associado a retrognatismo mandibular em crianças e adolescentes alemães, com o genótipo AA atuando como fator protetor.

A associação aqui observada entre o rs4803455 e a fusão radicular amplia esse cenário, indicando que o mesmo eixo sinalizador envolvido em retrognatismo (24) e em hipodontia em diferentes contextos (18) também pode modular aspectos mais finos da morfogênese radicular. A plausibilidade biológica é reforçada por evidências de que TGF β 1 regula o equilíbrio entre deposição de matriz dentinária e remodelação do septo inter radicular, além de interferir na dinâmica de apoptose e manutenção do epitélio de Hertwig e dos remanescentes epiteliais de Malassez (21,25). Variações funcionais em TGFB1 podem, portanto, deslocar esse equilíbrio em direção a um padrão de sobre-integração radicular, favorecendo a fusão entre raízes.

Variações radiculares podem influenciar a distribuição de tensões durante a movimentação ortodôntica e o risco de reabsorções. Embora a genotipagem de TGFB1 ainda esteja distante de qualquer uso rotineiro, os dados deste estudo sugerem que a fusão radicular não deve ser entendida apenas como variação anatômica isolada, mas como possível marcador de uma assinatura biológica mediada pela via TGF- β , compartilhada com outros fenótipos esqueléticos e dentários (17,18,26).

Algumas limitações, contudo, devem ser reconhecidas. A amostra foi constituída por pacientes em tratamento de um único serviço, com delineamento

transversal e amostragem por conveniência, o que pode introduzir viés de seleção e limitar a generalização dos achados. A utilização de radiografias panorâmicas, embora adequada para triagem e respaldada por boa acurácia em estudos morfológicos, não permite avaliação tridimensional detalhada, podendo subestimar fusões parciais ou padrões anatômicos mais complexos. Além disso, foram analisados apenas quatro SNPs em dois genes da via TGF- β , apesar de se reconhecer que fenótipos complexos, como a fusão radicular, emergem da interação de múltiplos loci de pequeno efeito e de fatores ambientais. Nesse contexto, estudos futuros com amostras maiores e delineamentos multicêntricos, incorporando tomografia computadorizada de feixe cônico, ampliando o painel de genes da via TGF- β /BMP e de vias relacionadas e integrando análises de múltiplos polimorfismos e abordagens funcionais sobre o impacto de variantes em TGFB1, poderão confirmar o efeito protetor do genótipo CC no rs4803455, refinar as estimativas de associação e esclarecer de forma mais abrangente o papel biológico dessas variantes na morfogênese radicular.

CONCLUSÃO

Em síntese, este estudo identificou uma associação entre o polimorfismo rs4803455 em TGFB1 e a presença de fusão radicular em molares mandibulares, sugerindo a participação da via TGF β na determinação da morfologia radicular e alinhando-se a evidências experimentais que apontam o papel de TGF β 1 na dentinogênese radicular e na diferenciação de células da polpa dentária. Embora se trate de uma investigação exploratória, com número limitado de variantes analisadas e avaliação fenotípica baseada em radiografias panorâmicas, os resultados apresentados oferecem um ponto de partida para a compreensão dos mecanismos genéticos relacionados à fusão radicular e reforçam a importância de integrar análises genéticas, morfológicas e funcionais em estudos futuros sobre o desenvolvimento dentário e suas repercussões clínicas.

REFERÊNCIAS

1. Ahmed HMA. A critical analysis of laboratory and clinical research methods to study root and canal anatomy. *Int Endod J.* 2022 Apr;55(Suppl 2):229-280. doi:10.1111/iej.13702.
2. Ahmed HMA, Ibrahim N, Mohamad NS, Nambiar P, Muhammad RF, Yusoff M, et al. Application of a new system for classifying root and canal anatomy in studies involving micro-computed tomography and cone beam computed tomography: explanation and elaboration. *Int Endod J.* 2021 Jul;54(7):1056-1082. doi:10.1111/iej.13486.
3. Kondo S, Morita W, Ohshima H. The biological significance of tooth identification based on developmental and evolutionary viewpoints. *J Oral Biosci.* 2022 Sep;64(3):287-302. doi:10.1016/j.job.2022.05.004.
4. Hou GL, Tsai CC. The morphology of root fusion in Chinese adults (I). Grades, types, location and distribution. *J Clin Periodontol.* 1994 Apr;21(4):260-264. doi:10.1111/j.1600-051X.1994.tb00315.x.
5. Ross IF, Evanchik PA. Root fusion in molars: incidence and sex linkage. *J Periodontol.* 1981 Nov;52(11):663-667. doi:10.1902/jop.1981.52.11.663.
6. Oliveira ML. Digital dental radiology and diagnostics-from 2D to 3D. *Aust Dent J.* 2025 Dec;70(Suppl 1): S50-S66. doi:10.1111/adj.70024.
7. Locks MEN, KÜchler EC, Antunes LS, Silva-Sousa AC, Mattos NHR, Perin CP, et al. Exploring the sex-associated differences in molars fused roots. *Ann Anat.* 2024 Jun; 254:152245. doi: 10.1016/j.aanat.2024.152245.
8. Meyfarth SRS, Baratto-Filho F, Locks MEN, Proff P, Zandoná GO, Fernandes TO, et al. Fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) genetic polymorphisms

- contribute to fused roots in human molars. *PLoS One*. 2025 Apr 10;20(4):e0316904. doi:10.1371/journal.pone.0316904.
9. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human participants. 2024 revision [Internet]. Ferney-Voltaire: WMA; 2024 [cited YEAR Mon DAY]. Available from: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki/>.
 10. Little J, Higgins JPT, Ioannidis JPA, Moher D, Gagnon F, von Elm E, et al. Strengthening the Reporting of Genetic Association Studies (STREGA): an extension of the STROBE statement. *Genet Epidemiol*. 2009 Nov;33(7):581-598. doi:10.1002/gepi.20410.
 11. Politi C, Roumeliotis S, Tripepi G, Spoto B. Sample size calculation in genetic association studies: a practical approach. *Life (Basel)*. 2023 Jan 14;13(1):235. doi:10.3390/life13010235.
 12. National Center for Biotechnology Information. dbSNP [Internet]. Bethesda (MD): NCBI; [cited YEAR Mon DAY]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>.
 13. K uchler EC, Tannure PN, Falagan-Lotsch P, Lopes TS, Granjeiro JM, Amorim LM. Buccal cells DNA extraction to obtain high quality human genomic DNA suitable for polymorphism genotyping by PCR-RFLP and real-time PCR. *J Appl Oral Sci*. 2012 Jul-Aug;20(4):467-471. doi:10.1590/S1678-77572012000400013.
 14. Ranade K, Chang MS, Ting CT, Pei D, Hsiung CA, Wu JY, et al. High-throughput genotyping with single nucleotide polymorphisms. *Genome Res*. 2001 Aug;11(8):1262-1268. doi:10.1101/gr.157801.
 15. Turan B, Onem Ozbilen E, Tacal Aslan B, Yilmaz OO. Investigation of MMP1 rs1799750 and TGF- β 1 rs1800470 polymorphisms in individuals with different vertical facial patterns and temporomandibular joint disorder. *Angle Orthod*. 2025 May 1;95(3):317-322. doi:10.2319/070324-528.1.

16. Iriyoda TMV, Flauzino T, Costa NT, Lozovoy MAB, Reiche EMV, Simão ANC. TGFB1 (rs1800470 and rs1800469) variants are independently associated with disease activity and autoantibodies in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Med*. 2022 Feb;22(1):37-45. doi:10.1007/s10238-021-00725-9.
17. Fonseca-Souza G, Tessari VS, Scariot R, Kirschneck C, Coletta RD, Kuchler EC, et al. Exploring polymorphisms in genes encoding growth factors associated with non-syndromic cleft lip with or without cleft palate and tooth agenesis. *J Appl Oral Sci*. 2025 Mar 14;33:e20240501. doi:10.1590/1678-7757-2024-0501.
18. Fonseca-Souza G, Alves-Souza L, de Menezes-Oliveira MAH, Daratsianos N, Beisel-Memmert S, Kirschneck C, et al. Polymorphisms and dental age in non-syndromic cleft lip and palate: a cross-sectional study. *BMC Pediatr*. 2025 Jan 30;25(1):80. doi:10.1186/s12887-025-05444-8.
19. Abarca J, Duran M, Parra D, Steinfert K, Zaror C, Monardes H. Root morphology of mandibular molars: a cone-beam computed tomography study. *Folia Morphol (Warsz)*. 2020;79(2):327-332. doi:10.5603/FM. a2019.0084.
20. Tomaszewska IM, Skinningsrud B, Jarzębska A, Pękala JR, Tarasiuk J, Iwanaga J. Internal and external morphology of mandibular molars: an original micro-CT study and meta-analysis with review of implications for endodontic therapy. *Clin Anat*. 2018 Sep;31(6):797-811. doi:10.1002/ca.23080.
21. Zhang R, Lin J, Liu Y, Yang S, He Q, Zhu L, et al. Transforming growth factor- β signaling regulates tooth root dentinogenesis by cooperation with Wnt signaling. *Front Cell Dev Biol*. 2021 Jun 29; 9:687099. doi:10.3389/fcell.2021.687099.
22. Bai Y, Cheng X, Liu X, Guo Q, Wang Z, Fu Y, et al. Transforming growth factor- β 1 promotes early odontoblastic differentiation of dental pulp stem cells via activating AKT, Erk1/2 and p38 MAPK pathways. *J Dent Sci*. 2023 Jan;18(1):87-94. doi:10.1016/j.jds.2022.06.027.

23. Gerber JT, Dos Santos KM, Brum BK, Petinati MFP, Meger MN, da Costa DJ, et al. Odontogenesis-related candidate genes involved in variations of permanent teeth size. *Clin Oral Investig*. 2021 Jul;25(7):4481-4494. doi:10.1007/s00784-020-03760-0.
24. Kirschneck M, Zbidat N, Paddenberg E, Reis CLB, Madalena IR, de Menezes-Oliveira MAH, et al. Transforming growth factor beta receptor 2 (TGFB2) promoter region polymorphisms may be involved in mandibular retrognathism. *Biomed Res Int*. 2022 Jun 15; 2022:1503052. doi:10.1155/2022/1503052.
25. Abramyan J, Geetha-Loganathan P, Šulcová M, Buchtová M. Role of cell death in cellular processes during odontogenesis. *Front Cell Dev Biol*. 2021 Jun 18; 9:671475. doi:10.3389/fcell.2021.671475.
26. Kuchler EC, Reis CLB, Carelli J, Scariot R, Nelson-Filho P, Coletta RD, et al. Potential interactions among single nucleotide polymorphisms in bone- and cartilage-related genes in skeletal malocclusions. *Orthod Craniofac Res*. 2021 May;24(2):277-287. doi:10.1111/ocr.12433.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados deste estudo sugerem que a fusão radicular em molares mandibulares não deve ser interpretada apenas como uma variação anatômica isolada, mas como um fenótipo possivelmente relacionado a vias de sinalização específicas, em especial à via TGF- β . A associação observada entre o genótipo CC do rs4803455 em *TGFB1* e menor probabilidade de raízes fusionadas indica que variantes nesse gene podem modular aspectos da morfogênese radicular, em consonância com evidências experimentais que apontam o papel de TGF- β 1 na dentinogênese radicular e na diferenciação de células da polpa dentária (Zhang *et al.*, 2021; Bai *et al.*, 2023). Quando considerados em conjunto com achados que relacionam polimorfismos em genes de fatores de crescimento a fusões radiculares, hipodontia, variações de tamanho dentário e más oclusões esqueléticas (Meyfarth *et al.*, 2025; Gerber *et al.*, 2021; Kuchler *et al.*, 2021; Fonseca-Souza *et al.*, 2025; Kirschneck *et al.*, 2022), esses dados reforçam a ideia de que a fusão radicular integra um espectro mais amplo de fenótipos craniofaciais influenciados por redes de sinalização compartilhadas, com possíveis repercussões para o planejamento endodôntico e ortodôntico (Martins *et al.*, 2016; Abarca *et al.*, 2020; Tomaszewska *et al.*, 2018).

Algumas limitações devem ser reconhecidas. A amostra foi constituída por pacientes em tratamento ortodôntico em um único serviço, com delineamento transversal e amostragem por conveniência, o que restringe a generalização para outras populações e impede a inferência de causalidade. A utilização de radiografias panorâmicas digitais 2D, embora adequada para triagem morfológica e respaldada por boa reprodutibilidade e acurácia (Oliveira, 2025; Abarca *et al.*, 2020), não permite a caracterização tridimensional detalhada da anatomia radicular, podendo subestimar

fusões parciais ou padrões mais complexos (Tomaszewska *et al.*, 2018; Ahmed HMA, 2022). Ademais, foram estudados apenas quatro SNPs em dois genes da via TGF- β , enquanto fenótipos complexos como a fusão radicular provavelmente decorrem da interação de múltiplos loci de pequeno efeito, somados a fatores ambientais e à penetrância incompleta (Kingdom & Wright, 2022).

Esses aspectos, por outro lado, apontam caminhos para futuras pesquisas. Estudos multicêntricos, com amostras maiores e maior diversidade populacional, poderão refinar as estimativas de efeito do rs4803455 em *TGFB1* e investigar de forma conjunta variantes em outros genes da via TGF- β /BMP e em vias que com elas interagem (Küchler *et al.*, 2021; Fonseca-Souza *et al.*, 2025). A incorporação sistemática da tomografia computadorizada de feixe cônico tende a aprimorar a definição do fenótipo, permitindo identificar subtipos de fusão radicular e sua relação com padrões de canais, enquanto abordagens integrativas que combinem dados genéticos, morfológicos e funcionais podem elucidar como essas variantes se traduzem em alterações na arquitetura radicular (Locks *et al.*, 2024; Meyfarth *et al.*, 2025). Nesse contexto, o presente trabalho se coloca como ponto de partida ao sugerir o envolvimento de *TGFB1* na fusão radicular de molares mandibulares e ao reforçar a importância de considerar a dimensão genética na interpretação da anatomia radicular e no planejamento de condutas clínicas mais individualizadas.

5. REFERÊNCIAS

1. Abarca J, Duran M, Parra D, Steinfort K, Zaror C, Monardes H. Root morphology of mandibular molars: a cone-beam computed tomography study. *Folia Morphol (Warsz)*. 2020;79(2):327-332. doi: 10.5603/fm. a2019.0084.
2. Abramyan J, Geetha-Loganathan P, Šulcová M, Buchtová M. Role of Cell Death in Cellular Processes During Odontogenesis. *Front Cell Dev Biol*. 2021 Jun 18;9:671475. doi: 10.3389/fcell.2021.671475.
3. Ahmed HMA. A critical analysis of laboratory and clinical research methods to study root and canal anatomy. *Int Endod J*. 2022 Apr;55 Suppl 2:229-280. doi: 10.1111/iej.13702.
4. Ahmed HMA, Ibrahim N, Mohamad NS, Nambiar P, Muhammad RF, Yusoff M, Dummer PMH. Application of a new system for classifying root and canal anatomy in studies involving micro-computed tomography and cone beam computed tomography: Explanation and elaboration. *Int Endod J*. 2021 Jul;54(7):1056-1082. doi: 10.1111/iej.13486.
5. Bai Y, Cheng X, Liu X, Guo Q, Wang Z, Fu Y, He W, Yu Q. Transforming growth factor- β 1 promotes early odontoblastic differentiation of dental pulp stem cells via activating AKT, Erk1/2 and p38 MAPK pathways. *J Dent Sci*. 2023 Jan;18(1):87-94. doi: 10.1016/j.jds.2022.06.027.
6. Cunha AS, Dos Santos LV, Marañón-Vásquez GA, Kirschneck C, Gerber JT, Stuani MB, Matsumoto MAN, Vieira AR, Scariot R, Küchler EC. Genetic variants in tooth agenesis-related genes might be also involved in tooth size variations. *Clin Oral Investig*. 2021 Mar;25(3):1307-1318. doi: 10.1007/s00784-020-03437-8.

7. Fonseca-Souza G, Tessari VS, Scariot R, Kirschneck C, Coletta RD, Kuchler EC, Feltrin-Souza J. Exploring polymorphisms in genes encoding growth factors associated with non-syndromic cleft lip with or without cleft palate and tooth agenesis. *J Appl Oral Sci.* 2025 Mar 14;33: e20240501. doi: 10.1590/1678-7757-2024-0501.
8. Fonseca-Souza G, Alves-Souza L, de Menezes-Oliveira MAH, Daratsianos N, Beisel-Memmert S, Kirschneck C, Scariot R, Feltrin-Souza J, Kuchler EC. Polymorphisms and dental age in non-syndromic cleft lip and palate: a cross-sectional study. *BMC Pediatr.* 2025 Jan 30;25(1):80. doi: 10.1186/s12887-025-05444-8.
9. Gerber JT, Dos Santos KM, Brum BK, Petinati MFP, Meger MN, da Costa DJ, Elsalanty M, Kuchler EC, Scariot R. Odontogenesis-related candidate genes involved in variations of permanent teeth size. *Clin Oral Investig.* 2021 Jul;25(7):4481-4494. doi: 10.1007/s00784-020-03760-0.
10. Hou, G.L. & Tsai, C.C. (1994) The morphology of root fusion in Chinese adults (I). Grades, types, location and distribution. *Journal of Clinical Periodontology*, 21, 260–264. doi: 10.1111/j.1600-051x.1994.tb00315.x.
11. Iriyoda TMV, Flauzino T, Costa NT, Lozovoy MAB, Reiche EMV, Simão ANC. TGFB1 (rs1800470 and rs1800469) variants are independently associated with disease activity and autoantibodies in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Med.* 2022 Feb;22(1):37-45. doi: 10.1007/s10238-021-00725-9.
12. Kingdom R, Wright CF. Incomplete Penetrance and Variable Expressivity: From Clinical Studies to Population Cohorts. *Front Genet.* 2022 Jul 25; 13:920390. doi: 10.3389/fgene.2022.920390.
13. Kirschneck M, Zbidat N, Paddenberg E, Reis CLB, Madalena IR, de Menezes-Oliveira MAH, Lepri CP, Proff P, Kirschneck C, Kuchler EC. Transforming Growth

- Factor Beta Receptor 2 (TGFB2) Promoter Region Polymorphisms May Be Involved in Mandibular Retrognathism. *Biomed Res Int.* 2022 Jun 15; 2022:1503052. doi: 10.1155/2022/1503052.
14. Kondo S, Morita W, Ohshima H. The biological significance of tooth identification based on developmental and evolutionary viewpoints. *J Oral Biosci.* 2022 Sep;64(3):287-302. doi: 10.1016/j.job.2022.05.004.
 15. Kuchler EC, Reis CLB, Carelli J, Scariot R, Nelson-Filho P, Coletta RD, Paza AO, Matsumoto MAN, Proff P, Kirschneck C. Potential interactions among single nucleotide polymorphisms in bone- and cartilage-related genes in skeletal malocclusions. *Orthod Craniofac Res.* 2021 May;24(2):277-287. doi: 10.1111/ocr.12433.
 16. Kuchler EC, Tannure PN, Falagan-Lotsch P, Lopes TS, Granjeiro JM, Amorim LM. Buccal cell's DNA extraction to obtain high quality human genomic DNA suitable for polymorphism genotyping by PCR-RFLP and Real-Time PCR. *J Appl Oral Sci.* 2012 Jul-Aug;20(4):467-71. doi: 10.1590/s1678-77572012000400013.
 17. Little J, Higgins JPT, Ioannidis JPA, Moher D, Gagnon F, von Elm E, et al. Strengthening the Reporting of Genetic Association Studies (STREGA): an extension of the STROBE statement. *Genet Epidemiol.* 2009 Nov;33(7):581-598. doi:10.1002/gepi.20410.
 18. Locks MEN, Kuchler EC, Antunes LS, Silva-Sousa AC, Mattos NHR, Perin CP, França PHC, Proff P, Kirschneck C, Baratto-Filho F. Exploring the sex-associated differences in molars fused roots. *Ann Anat.* 2024 Jun; 254:152245. doi: 10.1016/j.aanat.2024.152245.
 19. Martins JN, Mata A, Marques D, Caramês J. Prevalence of Root Fusions and Main Root Canal Merging in Human Upper and Lower Molars: A Cone-beam

- Computed Tomography In Vivo Study. *J Endod.* 2016 Jun;42(6):900-8. doi: 10.1016/j.joen.2016.03.005.
20. Meyfarth SRS, Baratto-Filho F, Locks MEN, Proff P, Zandoná GO, Fernandes TO, de França PHC, Kirschneck C, Antunes LS, Kuchler EC. Fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) genetic polymorphisms contribute to fused roots in human molars. *PLoS One.* 2025 Apr 10;20(4): e0316904. doi: 10.1371/journal.pone.0316904.
 21. National Center for Biotechnology Information. dbSNP [Internet]. Bethesda (MD): NCBI; [cited YEAR Mon DAY]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>.
 22. Oliveira ML. Digital Dental Radiology and Diagnostics-From 2D to 3D. *Aust Dent J.* 2025 Dec;70 Suppl 1(Suppl 1): S50-S66. doi: 10.1111/adj.70024.
 23. Politi C, Roumeliotis S, Tripepi G, Spoto B. Sample size calculation in genetic association studies: a practical approach. *Life (Basel).* 2023 Jan 14;13(1):235. doi:10.3390/life13010235.
 24. Ranade K, Chang M-S, Ting C-T et al (2001) High-Throughput Genotyping with Single Nucleotide Polymorphisms. *Genome Res* 11:1262–1268. doi.org/10.1101/gr.157801.
 25. Ross, I. F., & Evanchik, P. A. (1981). Root fusion in molars: incidence and sex linkage. *Journal of Periodontology*, 52, 663-667. doi.org/10.1902/jop.1981.52.11.663.
 26. Tomaszewska IM, Skinningsrud B, Jarzębska A, Pękala JR, Tarasiuk J, Iwanaga J. Internal and external morphology of mandibular molars: An original micro-CT study and meta-analysis with review of implications for endodontic therapy. *Clin Anat.* 2018 Sep;31(6):797-811. doi: 10.1002/ca.23080.
 27. Turan B, Onem Ozbilen E, Tacal Aslan B, Yilmaz OO. Investigation of MMP1 rs1799750 and TGF-β1 rs1800470 polymorphisms in individuals with different

vertical facial patterns and temporomandibular joint disorder. *Angle Orthod.* 2025 May 1;95(3):317-322. doi: 10.2319/070324-528.1.

28. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human participants. 2024 revision [Internet]. Ferney-Voltaire: WMA; 2024 [cited YEAR Mon DAY]. Available from: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki/>.
29. Zhang R, Lin J, Liu Y, Yang S, He Q, Zhu L, Yang X, Yang G. Transforming Growth Factor- β Signaling Regulates Tooth Root Dentinogenesis by Cooperation With Wnt Signaling. *Front Cell Dev Biol.* 2021 Jun 29; 9:687099. doi: 10.3389/fcell.2021.687099.

6. APÊNDICE – METODOLOGIA

POLO UNIVERSITÁRIO DE
NOVA FRIBURGO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL
FLUMINENSE - UFF



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo de fatores genéticos e ambientais relacionados com a ocorrência de alterações do desenvolvimento do complexo dento-facial

Pesquisador: Livia Azeredo Alves Antunes

Área Temática: Genética Humana:
(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP.);

Versão: 2

CAAE: 80568624.0.0000.5626

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.983.655

Apresentação do Projeto:

De acordo com o documento intitulado PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2352474.pdf, recebido em 29/07/2024 21:43:54, trata-se de um estudo de caráter observacional incluindo participantes 1000 participantes acima de 4 meses selecionados em amostra por conveniência. O projeto tem por objetivo realizar estudo de fatores genéticos e ambientais relacionados com a ocorrência de alterações do desenvolvimento do complexo dento-facial.

Anamnese e exame clínicos serão utilizados para o levantamento dos dados ambientais e anotação dos fenótipos bucais aplicando o uso de nova tecnologia (aplicativo para smartphone) desde a formação dental ao desenvolvimento facial que serão utilizadas para avaliação dos genes candidatos. Amostras de células da cavidade bucal serão coletadas como fonte de DNA genômico. Os dados serão tabulados e avaliados de forma descritiva e quando necessário aplicados testes estatísticos pertinentes.

Objetivo da Pesquisa:

De acordo com o documento intitulado PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2352474.pdf, recebido em 29/07/2024 21:43:54, lê-se:

Objetivo Primário:

Endereço: Rua Dr. Sílvio Henrique Braune, 22, Sala 01, Mezanino, 2º andar, anexo - Centro, Nova Friburgo, CEP
Bairro: CENTRO **CEP:** 28.625-650
UF: RJ **Município:** NOVA FRIBURGO
Telefone: (22)98101-2753 **E-mail:** cep.isnf.combo@id.uff.br

POLO UNIVERSITÁRIO DE
NOVA FRIBURGO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL
FLUMINENSE - UFF



Continuação do Parecer: 6.983.655

- Estudar fatores genéticos e ambientais relacionados com a ocorrência de alterações do desenvolvimento do complexo dento-facial.

Objetivo Secundário:

1. Investigar a associação de fatores genéticos e ambientais envolvidos na cronologia de erupção de dentes deciduos e permanentes. 2. Investigar a associação de fatores genéticos e ambientais envolvidos na idade dentária (ID) de dentes deciduos e permanentes avaliando os fenótipos mediado por tecnologia (aplicativo para smartphone). 3. Identificar a associação de fatores genéticos e ambientais envolvidos com as anomalias dentárias. 4. Identificar a associação de fatores genéticos e ambientais envolvidos na maloclusão. 5. Identificar a associação de fatores genéticos e ambientais envolvidos no desenvolvimento facial. 6. Relatar casos específicos de alterações dento faciais para a comunidade científica.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os riscos existentes nessa pesquisa são mínimos, uma vez que os procedimentos a serem realizados constam de anamnese, coleta salivar conforme protocolos previamente descritos e já usados anteriormente bem como tratamentos rotineiros para sanar as necessidades e devolver a condição bucal. No entanto, poderá ser detectado por parte do paciente algum desconforto, como: constrangimento pelas perguntas do questionário;

incômodo com o tratamento odontológico. Por eventuais motivos, o participante será questionado se ainda autoriza a sua participação no projeto de pesquisa. É importante ressaltar que os valores culturais, sociais, morais, religiosos e éticos, como também os hábitos e costumes, do entrevistado serão sempre respeitados. Em casos de risco ou dano significativo ao participante da pesquisa, o fato será comunicado, imediatamente, ao Sistema CEP/CONEP, e avaliará, em caráter emergencial, a necessidade de adequar ou suspender o estudo.

Benefícios:

Este projeto proporcionará o levantamento de dados e a exposição de casos que contribuirão para o desenvolvimento científico na área da odontologia e da genética aproximando os benefícios das pesquisas de bancada aos achados clínicos. Para os pais serão fornecidas importantes informações sobre prevenção de problemas odontológicos. Com este trabalho, acreditamos que além dos riscos serem insignificantes, seus benefícios serão superiores e relevantes para a sociedade civil, científica e acadêmica.

Endereço: Rua Dr. Sílvio Henrique Brauna, 22, Sala 01, Mezanino, 2º andar, anexo - Centro, Nova Friburgo, CEP
Bairro: CENTRO CEP: 28.625-650
UF: RJ Município: NOVA FRIBURGO
Telefone: (22)98101-2753 E-mail: cep.isnf.combo@id.uff.br

POLO UNIVERSITÁRIO DE
NOVA FRIBURGO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL
FLUMINENSE - UFF



Continuação do Parecer: E.983.655

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo nacional, unicêntrico, co-participação, de caráter observacional incluindo participantes 1000 participantes acima de 4 meses de idade, com formação de biorepositório. O estudo não propõe dispensa de TCLE/TALE, tem previsão de início em agosto de 2024 e término em dezembro de 2030. O orçamento previsto é de R\$39.300 arcado com verba de custeio.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide pendências e inadequações

Recomendações:

Vide pendências e inadequações

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

1. No item PB_INFORMACÃO ES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2352474.pdf, recebido em 29/07/2024 21:43:54:

1.1 - Na pergunta "Haverá retenção de amostras para armazenamento em banco?" a resposta consta como "NÃO". No entanto, a pesquisa envolve formação de biorepositório. Solicita-se a correção.

Resposta: Obrigada pela importante consideração. Foi realizada a devida correção da informação nas informações básicas do projeto. Haverá formação de biorepositório conforme DECLARAÇÃO DE MANUSEIO DE MATERIAL. PENDÊNCIA ATENDIDA

1.2 - Apesar da declaração de composição de biorepositório constar entre os documentos enviados pela pesquisadora ao CEP, o projeto prevê coleta de saliva dos participantes, no entanto, nenhum detalhe sobre a composição do biorepositório, armazenamento e descarte das amostras é descrito nas informações básicas do projeto em conformidade com a RESOLUÇÃO CNS No 441, DE 12 DE MAIO DE 2011. Solicita-se a inclusão desses dados nas Informações Básicas do Projeto no item Metodologia.

Resposta: Obrigada pela importante consideração. Esse item foi incluído na metodologia das informações básicas do projeto. PENDÊNCIA ATENDIDA

1.3 - Nas Informações Básicas do Projeto não consta o modelo ou justificativa de

Endereço: Rua Dr. Sílvio Henrique Brauna, 22, Sala 01, Mozanino, 2º andar, anexo - Centro, Nova Friburgo, CEP
Bairro: CENTRO CEP: 28.625-650
UF: RJ Município: NOVA FRIBURGO
Telefone: (22)98101-2753 E-mail: cep.isnf.combo@id.uff.br

POLO UNIVERSITÁRIO DE
NOVA FRIBURGO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL
FLUMINENSE - UFF



Continuação do Parecer: 6.983.655

embasamento para cálculo do tamanho amostral, mas o mesmo encontra-se na metodologia do documento intitulado "brochuraprojetoUFFUNIVILLE.pdf". Solicita-se que a justificativa do cálculo seja incluída nas informações básicas do Projeto.

Resposta: Obrigada. Foi elucidada essa informação nas informações básicas no item metodologia de análise de dados. Na Brochura do projeto foi complementada a informação logo no início da metodologia que apontava sobre a amostra de conveniência. **PENDÊNCIA ATENDIDA**

1.4 A pesquisadora descreve que a amostra será feita por conveniência, portanto, solicita-se a inclusão da garantia de que o cálculo o nível de significância será feito a posteriori.

Resposta: Obrigada. Como essa consideração complementa a observação anterior, foi respondida em concomitância a consideração anterior. **PENDÊNCIA ATENDIDA**

1.5 - O orçamento previsto no projeto é de R\$39.300,00 e será usada verba de custeio. No entanto, a pesquisadora afirma que novas verbas de fomento serão solicitadas para dar andamento ao projeto. Solicita-se que a pesquisadora esclareça se a verba prevista no orçamento para o andamento do projeto já está disponível ou se a continuidade da pesquisa ainda depende de novos fomentos.

Resposta: Obrigada. Esse item foi esclarecido nas informações básicas do projeto no item orçamento e também colocado na Brochura do projeto. **PENDÊNCIA ATENDIDA**

2. No documento intitulado "anexotcle.pdf", recebido em 28/05/2024 20:25:10:

2.1 - Solicita-se correção do telefone de contato do CEP para 22 98101-2753. 2.2 - Solicita-se a numeração das folhas do TCLE no formato 1/2, 2/2.

Resposta: Obrigada pela orientação. A correção foi realizada. **PENDÊNCIA ATENDIDA**

3. No documento intitulado "anexotale.pdf", recebido em 28/05/2024 20:25:22:

3.1 - Mesmo sendo página única, solicita-se a numeração da página. 3.2 - Solicita-se a inclusão dos dados do CEP no documento.

Resposta: Obrigada pela orientação. A correção foi realizada. **PENDÊNCIA ATENDIDA**

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: Rua Dr. Silvio Henrique Braune, 22, Sala 01, Mozanino, 2º andar, anexo - Centro, Nova Friburgo, CEP
Bairro: CENTRO CEP: 28.625-650
UF: RJ Município: NOVA FRIBURGO
Telefone: (22)98101-2753 E-mail: cep.isnf.combo@id.uff.br

POLO UNIVERSITÁRIO DE
NOVA FRIBURGO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL
FLUMINENSE - UFF



Continuação do Parecer: 6.983.655

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2352474.pdf	29/07/2024 21:43:54		Aceito
Outros	Resposta.pdf	29/07/2024 21:43:31	Livia Azeredo Alves Antunes	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	anexotcle.pdf	29/07/2024 21:40:05	Livia Azeredo Alves Antunes	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	anexotcle.pdf	29/07/2024 21:39:54	Livia Azeredo Alves Antunes	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	brochuraprojetoUFFUNIVILLE_pendencia.pdf	29/07/2024 21:38:22	Livia Azeredo Alves Antunes	Aceito
Folha de Rosto	folhaderostolivia.pdf	04/06/2024 07:56:59	Livia Azeredo Alves Antunes	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	declaracaobiorepositorio.pdf	28/05/2024 20:23:19	Livia Azeredo Alves Antunes	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaracaocoparticipacaorealce.pdf	28/05/2024 20:20:26	Livia Azeredo Alves Antunes	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaracaocopartsublime.pdf	28/05/2024 20:19:43	Livia Azeredo Alves Antunes	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaracaocopartuniville.pdf	28/05/2024 20:19:20	Livia Azeredo Alves Antunes	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Dr. Sílvio Henrique Braune, 22, Sala 01, Mezanino, 2º andar, anexo - Centro, Nova Friburgo, CEP
Bairro: CENTRO CEP: 28.625-650
UF: RJ Município: NOVA FRIBURGO
Telefone: (22)98101-2753 E-mail: cep.isnf.combo@id.uff.br

POLO UNIVERSITÁRIO DE
NOVA FRIBURGO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL
FLUMINENSE - UFF



Continuação do Parecer: 6.983.655

NOVA FRIBURGO, 05 de Agosto de 2024

Assinado por:
Renato Guimarães Vargas
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Dr. Sílvio Henrique Braune, 22, Sala 01, Mezanino, 2º andar, anexo - Centro, Nova Friburgo, CEP
Bairro: CENTRO **CEP:** 28.625-650
UF: RJ **Município:** NOVA FRIBURGO
Telefone: (22)98101-2753 **E-mail:** cep.isnf.combo@id.uff.br