

Mariana Lustosa Guedes

**Caracterização do trabeculado ósseo da cabeça da
mandíbula em pacientes com osteogênese imperfeita por
meio de dimensão fractal**

Brasília
2022

Mariana Lustosa Guedes

**Caracterização do trabeculado ósseo da cabeça da
mandíbula em pacientes com osteogênese imperfeita por
meio de dimensão fractal**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Odontologia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, como requisito parcial para a conclusão do curso de Graduação em Odontologia.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Ana Carolina Acevedo Poppe

Coorientadora: Prof^a. Dr^a Letícia Lopes Quirino Pantoja

Brasília
2022

Aos meus pais por me priorizarem, o que tornou tudo possível.

AGRADECIMENTOS

A Deus, meu Pai, Refúgio e Sustento nessa jornada terrena. A Ele toda honra pelas minhas realizações.

Aos meus pais, Altemar e Marlúcia, que me emociono apenas em pronunciar o nome. Sem vocês eu não teria chegado até aqui, obrigada por todo cuidado diário, incentivo e por acreditarem nos meus sonhos. Amo-os com todo meu coração e estou muito feliz por proporcionar essa alegria. À minha irmã, Geovana, por compartilhar e entender não apenas os desafios da “vida acadêmica”, mas toda a minha história até aqui. Ter você é um privilégio, irmãzinha.

Ao Emilton Brito, que foi meu “padrinho professor” desde os estudos para o vestibular e hoje é o Amor da minha vida. Amor, obrigada por todos esses anos me ensinar com paciência, me cuidar com zelo e sempre valorizar minhas conquistas. Como sou feliz em compartilhar essa vitória e a vida ao seu lado.

Aos meus familiares, em especial aos meus primos Carolina, Fernanda e Fausto que tive a oportunidade de atender ainda na graduação. Obrigada por confiarem no meu trabalho e por celebrarem minhas vitórias.

Aos meus amigos, Augusto Polveiro, Jane Ribeiro, Gabriela di Paula, Marcela Moraes, Emilly Costa, Jorge Antônio, Rosa Dantas, Carla Mendes e Messival Mendes que me apoiam e torcem por mim.

À minha orientadora, Ana Carolina Acevedo, mulher forte e que admiro como pesquisadora. Obrigada, prof^a por ter me dado a

oportunidade de conhecer o universo científico. A senhora enriqueceu minha formação de maneira singular. Sou grata pela paciência e pelos “puxões de orelha” necessários para que eu crescesse.

À minha coorientadora, Letícia Pantoja, que com sua alma docente e competência me ensinou e orientou da melhor forma. Agradeço por ter participado do seu projeto de doutorado, de onde este trabalho é fruto. Obrigada por partilhar conhecimento, desde a seleção das radiografias até aqui.

À minha insubstituível “dupla” de atendimentos clínicos, Bianca Azevedo, com quem compartilhei todos os desafios e alegrias da graduação. Bia, foi fundamental ter sua companhia, comprometimento e tranquilidade esses anos. Obrigada por toda parceria e amizade construídas.

Ao meu amigo de graduação, Bruno Barbosa, com quem pude contar e que sempre me fazia rir. Obrigada por trazer leveza aos meus dias.

Às minhas amigas de graduação, Mariana Cristina, Nayara Couto e Quéren Hapuque por compartilharem estudos, almoços, conversas, materiais e cumplicidade. Obrigada por me ensinarem sobre dedicação e persistência.

À Larissa Di Carvalho, amiga que a graduação me deu, por ter me confiado à Comissão Científica da XXV JOUnB, experiência que me tirou da zona de conforto. Lari, seu empenho em tudo me marcou e impulsionou.

À minha corajosa turma 75, nossa marca foi encarar o “fazer pela primeira vez”. Fizemos duas clínicas em um semestre e dois estágios juntos. Gratidão pelos dias intensos.

A todo corpo docente do curso de Odontologia da UnB por nos proporcionar um ensino comprometido com a ciência e com os pacientes.

À Fundação de Apoio à Pesquisa do Distrito Federal, pelo incentivo financeiro.

Por fim, à grandiosa Universidade de Brasília, por ter aberto portas para meu crescimento profissional e pessoal.

RESUMO

GUEDES, Mariana Lustosa. Caracterização do trabeculado ósseo da cabeça da mandíbula em pacientes com osteogênese imperfeita por meio de dimensão fractal. 2022. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) – Departamento de Odontologia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

A Osteogênese Imperfeita (OI) é um grupo heterogêneo de desordens genéticas raras do tecido conjuntivo, caracterizado por diferentes graus de fragilidade óssea. Em 85% dos casos é causada por variantes patogênicas autossômicas dominantes nos genes que codificam as cadeias do colágeno tipo I. Suas manifestações craniofaciais e bucais incluem dentinogênese imperfeita, agenesia dentária, deficiência no crescimento maxilar, hipotonia dos músculos mastigatórios, e também já foram descritas alterações na forma da cabeça da mandíbula e na amplitude de abertura bucal [1, 2]. Embora muitos indivíduos com OI tenham alterações orofaciais evidentes, é pouco relatada a microarquitetura óssea da cabeça da mandíbula desses pacientes. O presente estudo teve o objetivo de caracterizar, por meio da dimensão fractal (DF), o trabeculado ósseo da cabeça da mandíbula em crianças com OI tratadas com pamidronato dissódico. Exames de imagens de 33 adolescentes de ambos os sexos, com idades entre 12 e 17 anos e com OI tipo I, III ou IV, foram analisadas e comparadas com 99 adolescentes saudáveis pareados por sexo e idade. As variáveis testadas foram o lado da cabeça da mandíbula, o sexo, a idade e o tipo de OI. A DF dos pacientes foi significativamente menor ($1,23 \pm 0,15$) do que nos controles saudáveis ($1,29 \pm 0,11$; $p < 0,01$). A OI tipo I apresentou efeito estatisticamente significativo, com uma DF menor em relação aos outros tipos. Este estudo demonstrou que a microarquitetura óssea da cabeça da mandíbula pode estar

alterada em pacientes pediátricos com formas moderadas e graves de OI.

ABSTRACT

GUEDES, Mariana Lustosa. 2021. Undergraduate Course Final Monograph (Undergraduate Course in Dentistry) – Department of Dentistry, School of Health Sciences, University of Brasília.

Osteogenesis Imperfecta (OI) is a heterogeneous group of rare genetic disorders of the connective tissue, characterized by different degrees of bone fragility. In 85% of cases, it is caused by dominant autosomal pathogenic variants in the genes that encode for type I collagen. The craniofacial and oral manifestations more frequently reported include dentinogenesis imperfecta, tooth agenesis, failure in maxillary growth and hypotonia of masticatory muscles. Furthermore, changes in the shape of the condyle and in the amplitude of mouth opening have been reported [1, 2]. Although many patients with OI have evident orofacial alterations, the bone microarchitecture of the condyle of these patients is still poorly reported. The present study aimed to characterize the mandibular condyle trabecular bone in adolescents diagnosed with OI using fractal dimension (FD). Imaging exam of 33 adolescents of both sexes, aged between 12 and 17 years and with OI type I, III or IV, were analyzed and compared with 99 age-and sex-matched healthy adolescents. The variables tested were the side of the condyle, sex, age and type of OI. FD in patients was significantly lower ($1,23 \pm 0,15$) than in healthy controls ($1,29 \pm 0,11$; $p < 0,01$). OI type I was the variable that showed a statistically significant effect, with a lower FD compared to the other types. This study demonstrated that the bony architecture of mandibular condyles may be altered in pediatric patients with moderate and severe forms of OI.

SUMÁRIO

Artigo Científico	21
Folha de Título	23
Resumo	24
Abstract	26
1. Introdução	27
2. Revisão de Literatura	31
2.1 Osteogênese Imperfeita.....	31
2.2 Manifestações craniofaciais e bucais	37
3. Materiais e Métodos.....	39
4. Resultados	44
5. Discussão.....	47
Referências.....	51
Anexos.....	59
Normas da Revista.....	59

ARTIGO CIENTÍFICO

Este trabalho de Conclusão de Curso é baseado no artigo científico:

Pantoja, L., Lustosa, M., Yamaguti, P. M., Rosa, L. S., Leite, A. F., Figueiredo, P., Castro, L. C., & Acevedo, A. C. (2022). Pamidronate Therapy Increases Trabecular Bone Complexity of Mandibular Condyles in Individuals with Osteogenesis Imperfecta. *Calcified tissue international*, 110(3), 303–312. <https://doi.org/10.1007/s00223-021-00915-3>. Apresentado sob as normas de publicação da revista *Calcified Tissue International and Musculoskeletal Research*.

FOLHA DE TÍTULO

Caracterização do trabeculado ósseo da cabeça da mandíbula em pacientes com osteogênese imperfeita por meio de dimensão fractal

Characterization of the mandibular condyle trabecular bone in patients with osteogenesis imperfecta using fractal dimension

Mariana Lustosa Guedes¹

Ana Carolina Acevedo Poppe^{2,3,4}

Letícia Lopes Quirino Pantoja^{3,4}

¹ Aluna de Graduação em Odontologia da Universidade de Brasília.

² Professora Associada, Departamento de Odontologia, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília (UnB).

³ Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, UnB

⁴ Clínica de Atendimento Odontológico a pacientes com doenças raras, Unidade de Saúde Bucal, Hospital Universitário de Brasília (HUB).

Correspondência: Profa. Dra. Ana Carolina Acevedo Poppe
Campus Universitário Darcy Ribeiro - UnB - Faculdade de Ciências da Saúde - Departamento de Odontologia - 70910-900 - Asa Norte - Brasília – DF

E-mail: acevpoppe@gmail.com / Telefone: (61) 31071977.

RESUMO

Caracterização do trabeculado ósseo da cabeça da mandíbula em pacientes com osteogênese imperfeita por meio de dimensão fractal

A Osteogênese Imperfeita (OI) é um grupo heterogêneo de desordens genéticas raras do tecido conjuntivo, caracterizado por diferentes graus de fragilidade óssea. Em 85% dos casos é causada por variantes patogênicas autossômicas dominantes nos genes que codificam as cadeias do colágeno tipo I. Suas manifestações craniofaciais e bucais incluem dentinogênese imperfeita, agenesia dentária, deficiência no crescimento maxilar, hipotonia dos músculos mastigatórios, e também já foram descritas alterações na forma da cabeça da mandíbula e na amplitude de abertura bucal [1, 2]. Embora muitos pacientes com OI tenham alterações orofaciais evidentes, ainda é pouco relatada a microarquitetura óssea da cabeça da mandíbula desses pacientes. O presente estudo teve o objetivo de caracterizar, por meio da dimensão fractal (DF), o trabeculado ósseo da cabeça da mandíbula em crianças com OI tratadas com pamidronato dissódico. Exames de imagens de 33 adolescentes de ambos os sexos, com idades entre 12 e 17 anos e com OI tipo I, III ou IV, foram analisadas e comparados com 99 adolescentes saudáveis pareados por sexo e idade. As variáveis testadas foram o lado da cabeça da mandíbula, o sexo, a idade e o tipo de OI. A DF dos pacientes foi significativamente menor ($1,23 \pm 0,15$) do que nos controles saudáveis ($1,29 \pm 0,11$; $p < 0,01$). A OI tipo I apresentou efeito estatisticamente significativo, com uma DF menor em relação aos outros tipos. Este estudo demonstrou que a microarquitetura óssea da cabeça da mandíbula pode estar alterada em pacientes pediátricos com formas moderadas e graves de OI.

Palavras-chave

Osteogênese Imperfeita; Côndilo mandibular; Radiografia panorâmica; Fractais.

Relevância Clínica

A caracterização do trabeculado ósseo da cabeça da mandíbula contribui para uma melhor compreensão das alterações ósseas na articulação temporomandibular de pacientes com osteogênese imperfeita podendo contribuir numa atenção integral e personalizada nos pacientes.

ABSTRACT

Characterization of the mandibular condyle trabecular bone in patients with osteogenesis imperfecta using fractal dimension

Osteogenesis Imperfecta (OI) is a heterogeneous group of rare genetic disorders of the connective tissue, characterized by different degrees of bone fragility. In 85% of cases, it is caused by dominant autosomal pathogenic variants in the genes that encode for type I collagen. The craniofacial and oral manifestations more frequently reported include dentinogenesis imperfecta, tooth agenesis, failure in maxillary growth and hypotonia of masticatory muscles. Furthermore, changes in the shape of the condyle and in the amplitude of mouth opening have been reported [1, 2]. Although many patients with OI have evident orofacial alterations, the bone microarchitecture of the condyle of these patients is still poorly reported. The present study aimed to characterize the mandibular condyle trabecular bone in adolescents diagnosed with OI using fractal dimension (FD). Imaging exam of 33 adolescents of both sexes, aged between 12 and 17 years and with OI type I, III or IV, were analyzed and compared with 99 age- and sex-matched healthy adolescents. The variables tested were the side of the condyle, sex, age and type of OI. FD in patients was significantly lower ($1,23 \pm 0,15$) than in healthy controls ($1,29 \pm 0,11$; $p < 0,01$). OI type I was the variable that showed a statistically significant effect, with a lower FD compared to the other types. This study demonstrated that the bony architecture of mandibular condyles may be altered in pediatric patients with moderate and severe forms of OI.

Keywords

Osteogenesis Imperfecta; Mandibular condyle; Panoramic radiography; Fractals.

1. INTRODUÇÃO

A OI é considerada um grupo de desordens genéticas raras do tecido conjuntivo, caracterizada por fenótipos heterogêneos com alterações esqueléticas que resultam em fragilidade e deformidade óssea [3,4]. Além disso, podem ser observadas, em pacientes com OI, alterações extra-esqueléticas como esclera azulada, frouxidão ligamentar, hipotonia muscular, dentinogênese imperfeita (DI), anormalidades nos sistemas cardiovascular e pulmonar, fragilidade da pele, perda auditiva, má oclusão dentária [3, 4, 5, 6, 7].

Em cerca de 90% dos indivíduos, a OI é causada por variantes patogênicas autossômicas dominantes nos genes que codificam o colágeno tipo I (*COL1A1* e *COL1A2*), afetando a quantidade ou a estrutura do colágeno. As formas recessivas e ligadas ao X representam 10% dos tipos de OI e decorrem de variantes patogênicas em outros genes que codificam proteínas que participam das várias etapas do desenvolvimento ósseo, predispondo a distintos padrões de fragilidade óssea [3,4,8].

A primeira classificação foi proposta por Sillence, em 1979. Ele propôs quatro tipos de OI (I-IV) baseado nas manifestações clínico-radiológicas, hereditárias e na gravidade da doença, incluindo apenas os casos com modo de herança autossômico dominante [5]. Atualmente, duas abordagens de classificação são propostas: uma clínica, na qual as novas formas de OI foram incluídas nos 4 tipos de Sillence de acordo com a gravidade clínica, e outra genética, na qual os tipos I-IV de Sillence são usados apenas para variantes patogênicas em *COL1A1* ou *COL1A2* e a numeração é continuada para cada nova descoberta genética. Na base de dados Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) 20 subtipos de OI estão registrados [3,4,9,10].

A dentinogênese imperfeita (DI) é uma das principais manifestações extra-esqueléticas, sendo encontrada em cerca de 50% dos pacientes com OI dos tipos I a IV [11]. Além da DI, outras manifestações bucais e faciais importantes são relatadas na literatura, entre elas, dentes impactados, erupção ectópica, a agenesia dentária, deficiência de crescimento da maxila e hipotonia de músculos mastigatórios [12-14]. Além dessas, têm sido relatadas em pacientes com OI tipo III alterações na forma da cabeça da mandíbula e na amplitude de abertura bucal [1, 2].

Diversas dessas manifestações dentais e faciais podem ser observadas na radiografia panorâmica (RP), que é um dos exames complementares mais utilizados para o diagnóstico em odontologia. Além do uso convencional na rotina clínica, a RP pode identificar alterações sistêmicas que afetam o complexo maxilomandibular [15]. Dessa forma tem sido relatado o uso da RP no diagnóstico de condições como o hiperparatireoidismo, baixa densidade mineral óssea em mulheres e doença de Paget [16-18]. Além disso, a RP é utilizada na caracterização dentária de displasias ósseas hereditárias e na avaliação da eficácia do tratamento de doenças raras, como a OI [19-22].

Diante disso, estudos anteriores usaram a análise de dimensão fractal (DF) em RP para avaliar o osso cortical e trabecular da mandíbula em doenças ósseas como a osteoporose [23, 24, 25]. A DF é um método matemático usado para realizar correlações com a massa óssea e a microarquitetura trabecular mandibular por meio de um processamento da imagem radiográfica que analisa a composição textural [26]. O osso trabecular tem um padrão de ramificação que apresenta propriedades fractais tais como auto-similaridade e falta de escala bem definida. Devido a essa característica, a análise da DF pode ser utilizada como ferramenta para avaliar a complexidade estrutural do osso trabecular.

O osso de pacientes com OI apresenta a espessura cortical mais fina e as trabéculas reduzidas em número e anormalmente finas [27]. A mensuração da DF pode ser uma ferramenta para avaliar e comparar a microarquitetura óssea desses pacientes com indivíduos saudáveis. Na literatura, a utilização da DF em radiografias odontológicas de pacientes com OI ainda é pouco explorada. Em 2016, foi realizado pela nossa equipe de pesquisa, um estudo que analisou os índices radiomorfológicos e a dimensão fractal (DF) da mandíbula em radiografias panorâmicas odontológicas de crianças com diferentes tipos de OI em tratamento com pamidronato dissódico (PAM) no Hospital Universitário de Brasília (HUB). Neste estudo, foram avaliadas três regiões padronizadas do osso trabecular e duas da cortical óssea da mandíbula, entretanto, nenhuma delas foi a região de cabeça da mandíbula. Os resultados mostraram que crianças com todos os tipos de OI apresentam córtex mandibular mais fino e mais poroso no início do tratamento. Além disso, houve diferenças significativas entre o MCW (índice panorâmico mandibular) e a DF do osso cortical, em relação aos diferentes tipos de OI e ao número de ciclos de pamidronato. As medidas de DF do osso trabecular não foram estatisticamente diferentes entre os tipos de OI e os ciclos de PAM nas doses estabelecidas pelo protocolo do estudo, apesar de demonstrarem diferenças [21].

O tratamento para OI necessita de uma abordagem multidisciplinar. As abordagens terapêuticas incluem a reabilitação física para fortalecer a musculatura, tratamentos cirúrgicos para correção de posicionamentos ósseos e prevenção de fraturas e a administração farmacológica de bisfosfonatos. Quando há indicação, o PAM intravenoso é o bisfosfonato mais utilizado em casos moderados a graves de OI, sua administração cíclica inibe a função dos osteoclastos. Por consequência, esse fármaco promove a inibição da reabsorção óssea, auxiliando no aumento

da densidade mineral óssea e na diminuição do número de fraturas [3, 27].

A portaria 2305/GM de 19 de dezembro de 2001, do Ministério da Saúde do Brasil (BRASIL, M. D. S. D. Portaria nº 2305/GM), em 19 de dezembro de 2001 (<http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2001/GM/GM-2305.htm>) designou a Fundação Universidade de Brasília/Hospital Universitário de Brasília (FUB/HUB) como um dos Centros Nacionais de Referência para o tratamento da OI com o pamidronato dissódico, no âmbito do Distrito Federal. Desde 2002, 133 pacientes com OI são acompanhados pelo Projeto de Extensão de Ação Continuada "Atendimento a Pacientes Portadores de Anomalias de Desenvolvimento Dentário", na Unidade de Saúde Bucal do HUB, sendo que muitos participam do protocolo de infusão cíclica intravenosa de pamidronato dissódico. O acompanhamento odontológico neste projeto envolve a caracterização das manifestações bucais e craniofaciais dos pacientes com OI assim como promoção de saúde e tratamento.

A cabeça da mandíbula ou côndilo mandibular integra a articulação temporomandibular (ATM), região de vital importância para os movimentos mandibulares necessários nas funções de mastigação e fala. Embora muitos pacientes com OI tenham alterações orofaciais evidentes, ainda são pouco relatadas na literatura a qualidade óssea e as alterações que envolvem a ATM desses pacientes. Um estudo caso controle recente demonstrou uma alta prevalência de alteração na morfologia do côndilo em pacientes com OI tipo I e IV com diferenças estatisticamente significativas em relação ao grupo controle [28]. Estudo anterior em indivíduos negros da África do Sul, onde a frequência de OI tipo III é relativamente alta, também revelou alterações na forma da cabeça da mandíbula e alteração na amplitude de abertura

bucal [1]. Outro estudo mostrou diminuição de abertura bucal em pacientes com OI moderada e severa [2].

Dessa forma, apesar de alguns estudos demonstrarem alterações na morfologia da cabeça da mandíbula em pacientes com OI, até o presente momento não há investigação sobre o padrão ósseo trabecular dessa região. Portanto, o objetivo do presente estudo foi caracterizar, por meio da análise fractal em radiografias panorâmicas, o trabeculado ósseo da cabeça da mandíbula em adolescentes com OI em tratamento com pamidronato dissódico intravenoso e acompanhados na Clínica de Atendimento Odontológico a pacientes com doenças raras da Unidade de Saúde Bucal do HUB. Este estudo contribuiu no âmbito de um projeto de doutorado que teve, dentre outros objetivos, verificar se a idade de início do tratamento e a dose acumulada de PAM interfere na DF da cabeça da mandíbula de pacientes com OI.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 OSTEOGÊNESE IMPERFEITA

A Osteogênese Imperfeita (OI) é um grupo heterogêneo de desordens genéticas raras do tecido conjuntivo, caracterizado por diferentes graus de baixa massa óssea e um aumento da suscetibilidade a fraturas [3, 4]. A incidência de formas de OI reconhecíveis no nascimento é de 1: 10-20.000 [29]. Em países com bancos de dados médicos abrangentes, como a Finlândia, a prevalência é estimada em 0,5 por 10.000 indivíduos sendo a OI tipo I e tipo IV os mais prevalentes [3]. Contudo, os dados de incidência e prevalência podem ser subestimados porque formas mais leves de OI podem não ser diagnosticadas ao longo da vida dos indivíduos.

Clinicamente, a OI é caracterizada por fenótipos heterogêneos e ampla variabilidade no grau de fragilidade e deformidades ósseas. A gravidade das manifestações clínicas da OI pode variar desde quadros de extrema fragilidade óssea, com fraturas que já ocorrem na vida intrauterina, deformidades esqueléticas importantes e óbito neonatal, até casos com manifestações clínicas discretas e poucas ou nenhuma fratura óssea ao longo da vida [6, 7]. Além disso, alterações extra esqueléticas podem estar associadas com a OI, tais como esclera azulada, frouxidão ligamentar, hipotonia muscular, dentinogênese imperfeita (DI), anormalidades nos sistemas cardiovascular e pulmonar, fragilidade da pele, perda auditiva, má oclusão dentária e invaginação basilar (deformidade no desenvolvimento que causa estreitamento do forame magno) [3, 4, 5, 6, 7].

Em cerca de 85-90% dos indivíduos, a OI é causada por mutações autossômicas dominantes nos genes que codificam as cadeias 1 e 2 do colágeno tipo I (*COL1A1* e *COL1A2*), afetando a quantidade ou a estrutura do colágeno. Na última década, têm sido identificadas variantes patogênicas recessivas, dominantes e ligados ao X (15-10%) em uma ampla variedade de genes. Esses genes codificam proteínas envolvidas na síntese, processamento, secreção e modificação pós-traducional do colágeno tipo I, bem como em proteínas que atuam na mineralização e regulam a diferenciação e a atividade dos osteoblastos [3, 4, 8].

A primeira classificação da OI foi descrita por Sillence, em 1979. Ele propôs quatro tipos de OI (I-IV) baseado nas manifestações clínico-radiológicas, hereditárias e na gravidade da doença, como proposto na **Tabela 1**. Assim, a classificação original incluía apenas os casos com modo de herança autossômico dominante [5]. Ao longo das décadas, o avanço de estudos moleculares

possibilitou a identificação de variantes patogênicas em novos genes em pacientes com OI e com diferentes padrões de herança. Dessa forma, o entendimento genético da doença levou à adaptação do sistema de classificação original. Portanto, nos últimos anos, duas abordagens de classificação são propostas: uma clínica, na qual as novas formas de OI foram incluídas nos 4 tipos de Sillence de acordo com a gravidade clínica, e outra genética, na qual os tipos I-IV de Sillence são usados apenas para variantes patogênicas em COL1A1 ou COL1A2 e a numeração é continuada para cada nova descoberta genética [3, 4]. Atualmente, 20 subtipos de OI estão na base de dados Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) (<https://www.omim.org>). Não há consenso entre as duas classificações, alguns autores propõem e utilizam a classificação genética-funcional, enquanto o Nosology Committee of the International Skeletal Dysplasia Society optou pela abordagem clínica e adicionou um V tipo de OI baseado em diferenças radiológicas distinguíveis dos tipos I a IV [9, 10]. A classificação do Comitê de Nosologia para a OI pode ser verificada na **Tabela 2**, onde estão identificados o padrão de herança, os genes envolvidos e a classificação da OMIM correspondente para os tipos de OI.

Tabela 1. Classificação de Silience para osteogênese imperfeita

<i>Tipo</i>	<i>Gravidade clínica</i>	<i>Características</i>
I	Leve	Estatura baixa, mas próxima da adequada; esclera azulada; perda auditiva de início tardio; sem dentinogênese imperfeita aparente
II	Perinatal letal	Natimorto até 1 ano, fraturas que acontecem no útero, fraturas múltiplas de costelas e ossos longos no nascimento, baixa densidade dos ossos do crânio nas radiografias, esclera escura
III	Variedade deformadora progressiva (Grave)	Fragilidade óssea severa; baixa estatura extrema; escoliose severa; face triangular; esclera acinzentada; dentinogênese imperfeita
IV	Moderada	Baixa estatura moderada, escoliose leve a moderada; esclera acinzentada ou branca; dentinogênese imperfeita

(Adaptado de Silience *et al.*,1979; O'Connell *et al.*, 1999; Glorieux *et al.*,2004)

Tabela 2. Abordagem clínica da classificação da osteogênese imperfeita

Tipo	Herança	Gene	Subtipo OMIM
OI tipo 1 (leve)	AD	<i>COL1A1</i>	OMIM OI tipo I
	AD	<i>COL1A2</i>	
OI tipo 2 (perinatal letal)	AD	<i>COL1A1</i>	OMIM OI tipo II
	AD	<i>COL1A2</i>	OMIM OI tipo II
	AR	<i>CRTAP</i>	OMIM OI tipo VII
	AR	<i>LEPRE1</i>	OMIM OI tipo VIII
	AR	<i>PPIB</i>	OMIM OI tipo IX
OI tipo 3 (progressiva e deformadora)	AD	<i>COL1A1</i>	OMIM OI tipo III
	AD	<i>COL1A2</i>	OMIM OI tipo III
	AD	<i>IFITM5</i>	OMIM OI tipo V
	AR	<i>SERPINF1</i>	OMIM OI tipo VI
	AR	<i>CRTAP</i>	OMIM OI tipo VII
	AR	<i>LEPRE1</i>	OMIM OI tipo VIII
	AR	<i>PPIB</i>	OMIM OI tipo IX
	AR	<i>SERPINH1</i>	OMIM OI tipo X
	AR	<i>FKBP10</i>	OMIM OI tipo XI
	AR	<i>TMEM38B</i>	OMIM OI tipo XIII
	AR	<i>BMP1</i>	OMIM OI tipo XIV
	AR	<i>WNT1</i>	OMIM OI tipo XV
	AR	<i>CREB3L1</i>	OMIM OI tipo XVI
	AR	<i>SPARC</i>	OMIM OI tipo XVII
	AR	<i>TENT5A</i>	OMIM OI tipo XVIII
OI tipo 4 (moderada)	AD	<i>COL1A1</i>	OMIM OI tipo IV

AD	<i>COL1A2</i>	OMIM OI tipo IV
AD	<i>WNT1</i>	OMIM OI tipo XV
AD	<i>IFITM5</i>	OMIM OI tipo V
AR	<i>CRTAP</i>	OMIM OI tipo VII
AR	<i>PPIB</i>	OMIM OI tipo IX
AR	<i>FKBP10</i>	OMIM OI tipo XI
AR	<i>SP7</i>	OMIM OI tipo XII

OI tipo 5 (com calcificação das membranas interósseas e/ou calo hipertrófico)

AD *IFITM5*

Adaptado de *Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2019 revision*. AD: autossômico dominante; AR: autossômico recessivo.

O manejo dos pacientes com OI deve ter uma abordagem multidisciplinar com objetivo de aumentar a qualidade de vida dos pacientes, geralmente inclui ortopedistas, fisioterapeutas, psicólogos e especialistas em dor. O tratamento deve ser individualizado e depende da gravidade da OI e da idade do indivíduo. O manejo ortopédico é fundamental e consiste em intervenções cirúrgicas e reabilitação. As principais intervenções são as cirurgias para correção de fraturas e colocação de órteses como suporte de crescimento dos membros inferiores, além de fisioterapia e terapia ocupacional para controle da dor musculoesquelética. O tratamento farmacológico inclui as terapias antirreabsortivas (bisfosfonatos) e anabólica (hormônio do crescimento). Atualmente, os fármacos mais utilizados para o tratamento da OI são os bisfosfonatos porque existem evidências consistentes de que seu uso aumenta a densidade mineral óssea dos pacientes [30, 31].

O pamidronato (PAM) é um fármaco da família dos bisfosfonatos, potentes agentes antirreabsortivos. Atualmente, a infusão intravenosa de pamidronato é o padrão ouro no tratamento farmacológico de crianças com OI e tem por objetivo melhorar a resistência óssea, diminuir a dor e o número de fraturas. O pamidronato não altera diretamente a matriz óssea alterada e desorganizada de pacientes com OI [3]. As moléculas do fármaco são depositadas na superfície do osso, reabsorvidas por endocitose pelas células precursoras ou osteoclastos maduros o que induz a morte celular (apoptose). Então, a atividade primária dos bisfosfonatos é neutralizar a alta taxa de reabsorção óssea presente na OI, que por consequência aumenta a massa óssea. O novo volume ósseo ainda é defeituoso, mas a expectativa do tratamento é que mesmo o osso sendo de qualidade prejudicada, ele seja benéfico para a resistência óssea [4].

2.2 MANIFESTAÇÕES CRANIOFACIAIS E BUCAIS

A maioria dos pacientes com OI são afetados por variantes patogênicas nos genes que codificam as cadeias do colágeno tipo I, a principal proteína estrutural do osso e da dentina. As alterações quantitativas e qualitativas nas moléculas do colágeno provocam a mineralização defeituosa dos tecidos esqueléticos e dentários. O desenvolvimento dos ossos craniofaciais é afetado e os pacientes podem apresentar face triangular, osso temporal protruso, osso frontal proeminente, um occipital saliente, macrocefalia, subdesenvolvimento vertical das estruturas dentoalveolares e da cabeça da mandíbula e alterações na relação maxilo-mandibular [13, 32, 33].

Os indivíduos com OI tipo I apresentam uma deficiência geral de crescimento, com características craniofaciais muito próximas a normalidade. Os tipos de OI mais graves (III e IV) apresentam

anormalidades craniofaciais marcantes como hipoplasia do terço médio da face e maxila retrognática. Apresentam, também, risco aumentado para uma relação oclusão de classe III, devido ao subdesenvolvimento vertical das estruturas dentoalveolares e da cabeça da mandíbula e uma alta incidência de mordida cruzada posterior e anterior e mordida aberta posterior [13, 14, 32].

As anomalias dentoalveolares relatadas incluem dentinogênese imperfeita (DI), má oclusão, dentes impactados, erupção ectópica, agenesia dentária, taurodontia e atraso e/ou retardo na cronologia de erupção dentária. As anomalias dentárias estão fortemente associadas ao colágeno tipo I alterado qualitativamente [13, 34]. Uma proteína modificada qualitativamente está associada a um fenótipo esquelético mais grave do que uma alteração quantitativa. Dessa forma, a presença de anomalias dentárias está relacionada aos tipos moderado e grave de OI. Estudo clássico de O'Connell *et al* (1999) que avalia a incidência de anormalidades craniofaciais e dentárias em crianças com OI tipo III e VI demonstrou que a incidência de DI na dentição decídua foi superior a 80%. A má oclusão dentária de Classe III ocorreu em 70% a 80% na população desse estudo, com alta incidência de mordidas cruzadas anteriores e posteriores e abertas. A incidência de erupção ectópica foi superior à observada na população geral, e pode ser explicada pela posição posterior da maxila.

Como investigado em artigo recente [35], a terapia com bisfosfonatos (BP) têm efeito no desenvolvimento e mineralização dos dentes permanentes. O estudo demonstra que a prevalência de agenesia dentária foi significativamente maior em crianças que iniciaram o tratamento com BP antes dos 2 anos de idade. Ainda, foram observados diferentes tipos de distúrbios na formação do esmalte em 52 pré-molares, sendo 51 naqueles que iniciaram o tratamento antes dos 2 anos de idade. Portanto, sugeriu-se que o início do tratamento da PA antes dos 2 anos de idade aumenta o

risco de anormalidades na formação do dente que se manifestam como anomalias dentária de forma, agenesia dentária e defeitos de desenvolvimento do esmalte.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília (CEP/FS – UnB), com o registro de número 15367519.8.0000.0030 (anexo).

Pacientes com OI e grupo controle

Por meio de um estudo transversal, retrospectivo, pacientes com idade entre 12 e 17 anos (no momento do exame radiográfico) foram selecionados a partir de um banco de dados com 145 pacientes com OI tratados com PAM, com idade entre 2 e 65 anos, acompanhados na Clínica de Atendimento Odontológico a pacientes com doenças raras da Unidade de Saúde Bucal do HUB. Os pacientes da amostra estavam em tratamento com PAM dissódico intravenoso no Serviço de Endocrinologia Pediátrica do HUB.

Foram incluídas no estudo, as RPs que atenderam critérios técnicos de qualidade para evitar distorção da imagem. Assim, os pacientes foram posicionados de acordo com um protocolo padronizado para aquisição do exame, com o plano de Frankfurt paralelo ao solo e o plano sagital mediano perpendicular ao plano horizontal. Ainda, a cabeça da mandíbula deveria estar totalmente visível. Imagens com achados que comprometessem a análise fractal, como presença de área escleróticas, erosões ou outras lesões, foram excluídas do estudo.

Inicialmente, foram selecionados 40 pacientes para o estudo. Entretanto, três pacientes foram excluídos devido à qualidade das RPs não cumprirem os critérios de inclusão do estudo. Outros quatro pacientes foram excluídos: um porque o tratamento iniciou na mesma data do exame radiográfico e três devido à falta de dados consistentes sobre seu tratamento. Para cada paciente com OI, três RPs de adolescentes saudáveis pareados por idade e sexo foram selecionados aleatoriamente do banco de dados radiográficos da Unidade de Saúde Bucal do HUB. Os mesmos critérios de exclusão, qualidade técnica e visualização adequada da cabeça da mandíbula foram aplicados. Todas as RPs foram categorizadas de acordo com o sexo, idade e tipo de OI em planilhas para posterior análise estatística.

Radiografia panorâmica

A amostra do grupo OI incluiu radiografias digitais e analógicas, enquanto a do grupo de pacientes saudáveis incluiu apenas radiografias digitais. As radiografias digitais foram obtidas por um aparelho de raios X panorâmico digital (Kodak 8000 digital Panoramic system) a uma quilovoltagem de 72 a 80 kVp, miliamperagem média de 15 mA, e tempo de exposição de 13,9 segundos. As radiografias analógicas foram realizadas com o aparelho Rotograph Plus (Villa Medical System, Itália), com tempo de exposição de 15s, miliamperagem média de 10 mA e quilovoltagem de 60 a 75 kVp. Em seguida, essas radiografias foram digitalizadas em 16-bit de profundidade de aquisição em escala de cinza e 720 dpi de resolução espacial, com um scanner com adaptador de transparência (Epson Expression 1680Pro; Seiko Epson Corp, Japão). Todas as imagens foram compactadas no formato JPEG para fins de armazenamento no banco de dados do hospital. A compressão das imagens foi realizada em um nível razoável, seguindo os mesmos parâmetros de alguns estudos

anteriores [36, 37]. Embora o formato TIFF seja preferível para a análise quantitativa do osso trabecular, os estudos citados demonstraram a robustez da análise fractal, mesmo quando o cálculo foi realizado em imagens comprimidas [36, 37].

Medidas de Dimensão Fractal

As análises de DF foram realizadas nas cabeças da mandíbulas direita e esquerda. Todo o processo de obtenção da medida de DF foi realizado no software ImageJ, versão 1.52a [38]. Uma região de interesse (ROI) padronizada em 60 x 60 pixels foi selecionada dentro dos limites corticais de cada cabeça da mandíbula direita e esquerda (**Figura 1**). Optou-se por posicionar os vértices superiores dos ROIs o mais superior possível, obedecendo os limites corticais. Quando essa localização não foi possível, devido a anatomia dos côndilos, priorizou-se o contato cortical mais anterior.



Figura 1. A seta indica a localização do ROI, destacado em amarelo, na cabeça da mandíbula em radiografia panorâmica de paciente com OI.

Todas as imagens foram processadas com base em diversos estudos anteriores [21, 23, 39]. A **Figura 2** mostra a sequência do processamento de imagem para o cálculo de DF. Inicialmente, o ROI foi separado da imagem original e duplicado (**B**). Em seguida, essa imagem duplicada foi borrada com um filtro Gaussiano (sigma – 35) para remover variações de brilho devido à sobreposição de tecidos moles e espessura variável do osso (**C**). A imagem borrada foi subtraída da imagem original do ROI e um valor de cinza de 128 foi adicionado para que os espaços medulares e as trabéculas ósseas fossem discriminados entre si (**D** e **E**). A imagem resultante foi transformada em binária, o ruído foi eliminado com erosão e os contornos das estruturas foram enfatizados usando dilatação. A imagem foi invertida para tornar as trabéculas pretas e os espaços medulares brancos (**F**, **G** e **H**). Por fim, a imagem foi esqueletonizada (**I**) e o cálculo de DF foi realizado pela técnica algorítmica de contagem de células (box counting, segundo método definido por White & Rudolph). No algoritmo de contagem de caixas, um guia que contém caixas cujos tamanhos eram 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 32 e 64 pixels foi sobreposto ao nosso ROI.

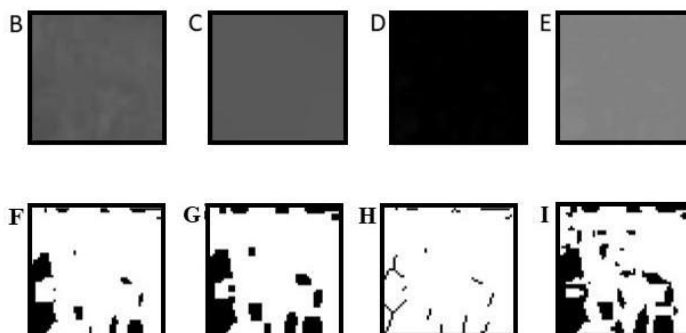


Figura 2. Processamento da análise da dimensão fractal em uma região de interesse selecionada em uma radiografia panorâmica. A – O ROI foi posicionado dentro dos limites corticais do côndilo (observe a seta indicando a região destacada em amarelo). B – ROI separado e duplicado. C – Imagem borrada com filtro Gaussiano. D – Resultado da subtração da imagem. E – Resultado da soma do valor de cinza de 128. F – Imagem binária. G – Imagem erodida. H – Imagem dilatada. I – Imagem esqueletonizada.

Análise estatística

Para a calibração, dois observadores (LP e ML) avaliaram 38 RPs de forma independente e com um intervalo de 15 dias repetiram a avaliação. A concordância entre os avaliadores foi avaliada pela

análise de Bland e Altman (B&A) e pelo Índice de Correlação Intraclasse (ICC; parâmetros de Portney e Watkins) de 144 medidas de DF das RPs dos pacientes. Os limites estatísticos foram calculados usando a média e desvio padrão (DP) das diferenças entre as medidas dos avaliadores. O nível de significância foi estabelecido em 5%.

Após verificar a normalidade da distribuição das medidas de DF por meio do teste de Shapiro-Wilk, a estatística descritiva foi calculada (média e DP) para apresentar as características dos grupos de pacientes e controle. A análise de regressão linear foi realizada para cada variável isolada que pode ter afetado o grupo de estudo. Em seguida, foi realizada análise de regressão linear de efeitos mistos com comparações de múltiplos grupos para testar as interações entre as variáveis.

Foi utilizado um modelo linear, pois analisamos mais de uma medida (DF esquerda e direita) para cada sujeito. Portanto, as respostas da análise dos dados foram agrupadas. Para projetos de medidas repetidas, os modelos lineares de efeitos mistos são preferíveis à análise de variância de medidas repetidas. O nível de significância foi estabelecido em 5%. Os dados foram analisados com o software R (versão 4.0.0, 2011; SAS Inst., Cary, NC, EUA).

4. RESULTADOS

Em relação à confiabilidade, observou-se forte concordância entre os dois avaliadores. O viés médio (\pm DP) entre o primeiro e o segundo avaliador nas medidas de DF foi de $0,0065 \pm 0,068$, e os limites de concordância foram $-0,126$ e $0,139$. A calibração testada pelo ICC, onde índices acima de 0,7 indicam forte concordância, demonstrou boa reprodutibilidade, com um ICC interexaminador de 0,9329 (0,9068–0,9517). O ICC

intraexaminador foi de 0,9854 (0,9635–0,9942) para o examinador 1 e 0,9484 (0,8707–0,9794) para o examinador 2.

A **Tabela 3** resume as características demográficas e clínicas dos indivíduos estudados. O grupo OI foi composto por 33 adolescentes de ambos os sexos, com idade entre 12 e 17 anos, no momento do exame radiográfico. O grupo controle foi constituído de 99 adolescente saudáveis, pareados por idade e sexo.

Tabela 3. Distribuição demográfica dos indivíduos do estudo

	OI tipo I	OI tipo III	OI tipo IV	Total
<i>Pacientes OI</i>				
Número de sujeitos	9	11	13	33
Sexo M/F	4/5	5/6	10/3	20/13
Idade no momento do exame $m (\pm dp)$	13,7 ($\pm 1,1$)	12,7 ($\pm 0,9$)	12,9 ($\pm 1,3$)	13,1 ($\pm 1,1$)
<i>Grupo controle</i>				
Número de sujeitos				99
Sexo M/F				60/39
Idade no momento do exame $m (\pm dp)$				13,2 ($\pm 1,3$)

M/F: masculino/feminino; $m (\pm dp)$: média (\pm desvio padrão)

Para as análises estatísticas foram considerados os posicionamentos dos ROIs e as medidas de DF apenas do examinador 1, totalizando 264 análises de ambos os grupos. Quando avaliados os efeitos do sexo dos indivíduos e o lado da ATM nos resultados da DF, não foi encontrada influência. Portanto, análises subsequentes foram realizadas com duas medidas de DF por paciente, sem considerar especificamente qual lado condilar foi analisado ou o sexo do indivíduo.

Os valores médios de DF foram significativamente menores no grupo OI ($1,23 \pm 0,15$) em relação ao grupo controle ($1,29 \pm 0,11$; $p < 0,01$; **Figura 3**). Posteriormente, foram testadas as seguintes variáveis que potencialmente poderiam influenciar os resultados: o lado da cabeça da mandíbula, sexo, tipo de OI e idade do paciente. O tipo de OI foi o único que apresentou efeito estatisticamente significativo nos resultados da DF. A **Tabela 4** resume esses resultados.

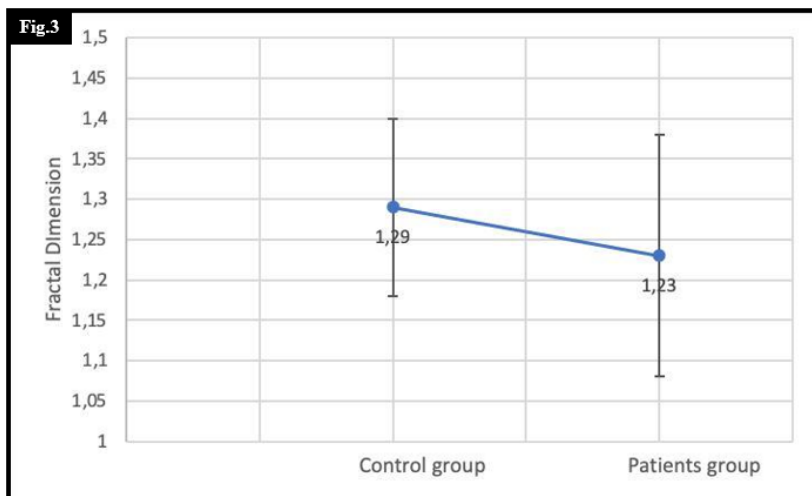


Figura 3. Valores médios de DF para o grupo de pacientes e o grupo controle.

Tabela 4. Resultados da DF de acordo com o tipo de OI

Variável	n (ATM)	DF média (DP)
<i>Grupo controle</i>	198	1,29 (\pm 0,11) *
<i>Grupo OI</i>		
OI tipo I	18	1,18 (\pm 0,18) *
OI tipo III	22	1,25 (\pm 0,15)
OI tipo IV	26	1,25 (\pm 0,12)
Total grupo OI	66	1,23 (\pm 0,15) *

n (ATM): quantidade de análises na articulação temporomandibular; DF: dimensão fractal; DP: desvio padrão; *p < 0,01

Em relação ao tipo de OI, os pacientes com OI tipo I apresentaram valores de DF menores ($1,18 \pm 0,18$; $p < 0,01$) do que os pacientes com tipo III ($1,25 \pm 0,15$; $p = 0,10$) ou IV ($1,25 \pm 0,12$; $p = 0,05$).

5. DISCUSSÃO

Este estudo se propôs a caracterizar o trabeculado ósseo da cabeça da mandíbula em indivíduos com formas moderadas e graves de OI tratados com infusão cíclica de pamidronato. Para esse fim, a DF foi calculada com base nas RPs de pacientes com OI e comparada a um grupo controle. Os valores médios de DF foram significativamente menores no grupo OI. Tais achados provavelmente decorrem das trabéculas ósseas reduzidas em número e anormalmente finas nesses indivíduos, compatível com o descrito na literatura sobre valores menores de DF associados a uma menor complexidade trabecular [39, 40].

A DF do osso trabecular mandibular com base nas RPs foi previamente avaliada para identificar alterações sistêmicas que

podem alterar o tecido ósseo [15]. Estudos anteriores utilizaram a DF para avaliar esse parâmetro e do osso cortical mandibular em pacientes com osteoporose [23, 24, 25]. Em crianças com OI, alterações no osso cortical da mandíbula foram localizadas usando esse método [21].

A avaliação do osso trabecular da mandíbula em pacientes com OI é pouco descrita [21]. Os estudos disponíveis que avaliaram esse critério foram em pacientes com osteoporose. Assim como na OI, a osteoporose diminui a espessura e o número de trabéculas e aumenta a distância entre elas. Embora alguns estudos encontraram uma correlação positiva entre a análise de DF e alterações osteoporóticas no osso trabecular do corpo mandibular em mulheres na pós-menopausa [25], outros não encontraram alterações significativas dessa análise no osso alveolar da mandíbula em indivíduos osteoporóticos [24].

Na região da ATM, o uso da DF ainda é pouco explorado. Contudo, Arsan *et al.* [39] mostraram resultados semelhantes na análise de DF da ATM em pacientes adultos com doenças articulares degenerativas. Nesses pacientes, a complexidade trabecular da cabeça da mandíbula diminuiu quando as alterações erosivas e escleróticas eram evidentes. Outro estudo demonstrou que a DF pode ser um método útil para discernir diferenças trabeculares nas áreas condilares de indivíduos com bruxismo [40]. Esses dois estudos apontam a DF como uma ferramenta para aprimorar a avaliação do sistema estomatognático.

Crianças com OI podem apresentar crescimento anormal do complexo craniofacial, malformação dos maxilares superiores e inferiores e nos arcos dentários [1, 28, 35]. Essas alterações decorrem da diminuição da produção de colágeno tipo I, que diminui o número de trabéculas no osso esponjoso nesses indivíduos [27]. A terapia cíclica com pamidronato aumenta o

volume ósseo trabecular nos pacientes com OI, aumentando o número de trabéculas, impulsionado pela ação da droga [41]. A influência dessa terapia no crescimento ósseo dos côndilos mandibulares em crianças com OI foi também investigado, na mesma amostra de crianças com OI, pelo nosso grupo de pesquisa. Os resultados mostraram que os valores de DF no osso da ATM foram influenciados positivamente pela duração do tratamento com pamidronato cíclico e pela idade do indivíduo no início do tratamento.

No nosso estudo, o resultado da DF foi menor nos pacientes com OI tipo I em relação aos tipos III e IV. De início, esse resultado parece contraditório, pois relaciona uma maior complexidade do osso trabecular em pacientes com subtipos clinicamente mais graves. Contudo, nossa instituição adota o protocolo de realizar o tratamento com pamidronato em alguns pacientes que apresentam formas mais graves de OI tipo I, com fraturas recorrentes. Assim, todos os pacientes deste estudo, inclusive aqueles com OI tipo I, apresentaram-se como casos moderados ou graves. No entanto, os pacientes com OI tipo III geralmente são diagnosticados mais cedo do que aqueles com outros tipos devido às suas características clínicas. Quando observamos a distribuição dos pacientes identificamos que um maior número de pacientes com os tipos III e IV iniciaram o tratamento mais precocemente e o receberam por mais tempo quando comparados aos do tipo I de OI. Dessa forma, o que poderia explicar os resultados são a idade de início do tratamento e a duração da terapia, e não o tipo de OI isoladamente.

Apesar da importância da ATM para as funções vitais como fala e mastigação, poucos estudos avaliam como as displasias esqueléticas podem afetar o crescimento da ATM [42]. Na OI, embora suas manifestações maxilofaciais tenham implicações no

manejo facial e odontológico dos pacientes, há poucos estudos que investiguem seu significado clínico para a ATM [1, 2]. Ainda, o efeito da infusão cíclica de PAM nessa região de interesse não é descrito. Dessa forma, em crianças com OI, o desenvolvimento ósseo da ATM também deve ser considerado no contexto do cuidado integral a saúde.

Nossa instituição é um centro de referência para o tratamento com pamidronato de pacientes com OI, por isso o desenho do nosso estudo não incluiu pacientes com formas leves de OI, que não necessitam de terapia com bisfosfonatos. Um segundo grupo controle formado por esses pacientes poderia representar outro aspecto da DF na análise da cabeça mandíbula, além de não ter o valor da DF influenciado pelo fármaco. A utilização de um exame de imagem bidimensional na avaliação óssea pode ser considerada outra limitação do estudo. Por outro lado, as radiografias panorâmicas representam um exame de rotina na prática diária e possuem uma dose de radiação relativamente baixa, permitindo uma avaliação geral do complexo maxilomandibular [15].

Em conclusão, este estudo demonstrou que o trabeculado ósseo da cabeça da mandíbula pode estar alterada em pacientes pediátricos com formas moderadas e graves de OI, que apresentaram valores de DF menores em comparação com indivíduos saudáveis. Clinicamente, a caracterização da microarquitetura óssea da ATM nessa população tem o potencial de qualificar a assistência integral e individualizada ao paciente com OI. Além disso, pode influenciar nas medidas preventivas para o desenvolvimento da DTM e seu tratamento.

REFERÊNCIAS

1. Chetty M, Roberts TS, Stephen L, Beighton P (2017) Craniofacial manifestations in osteogenesis imperfecta type III in South Africa. *BDJ Open* 3:1–5. <https://doi.org/10.1038/bdjopen.2017.21>
2. Bendixen K H, Gjørup H, Baad-Hansen L, Dahl Hald J, Harsløf T, Schmidt MH, Langdahl BL, Haubek D (2018) Temporomandibular disorders and psychosocial status in osteogenesis imperfect—a cross-sectional study. *BMC Oral Health* 18:6–13. <https://doi.org/10.1186/s12903-018-0497-3>
3. Marini JC, Forlino A, Bächinger HP, Bishop NJ, Byers PH, Paepe A, Fassier F et al (2017) Osteogenesis imperfecta. *Nat Rev Dis Prim.* <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.52>
4. Forlino A, Marini JC (2016) Osteogenesis imperfecta. *Lancet* 387:1657–1671. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00728-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00728-X)
5. Silience DO, Rimoin DL (1978) Classification of osteogenesis imperfecta. *Lancet* 311:1041–1042. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(78\)90763-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(78)90763-8)
6. Marini JC, Blissett AR (2013) New genes in bone development: what's new in osteogenesis imperfecta. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 98(8), 3095–3103. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1505>
7. Ben Amor, M., Rauch, F., Monti, E., & Antoniazzi, F. (2013). Osteogenesis imperfecta. *Pediatric endocrinology reviews* : PER, 10 Suppl 2, 397–405. PMID: 23858623.

8. Besio R, Chow CW, Tonelli F, Marini JC, Forlino A (2019) Bone biology: insights from osteogenesis imperfecta and related rare fragility syndromes. *The FEBS journal*, 286(15), 3033–3056. <https://doi.org/10.1111/febs.14963>
9. Bonafe L, Cormier-Daire V, Hall C, Lachman R, Mortier G, Mundlos S, Nishimura G et al. (2015). Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2015 revision. *American journal of medical genetics. Part A*, 167A (12), 2869–2892. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37365>
10. Mortier GR, Cohn DH, Cormier-Daire V, Hall C, Krakow D, Mundlos S, Nishimura G, et al. (2019). Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2019 revision. *American journal of medical genetics. Part A*, 179(12), 2393–2419. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61366>
11. Malmgren B, Norgren S (2002) Dental aberrations in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *Acta odontologica Scandinavica*, 60(2), 65–71. <https://doi.org/10.1080/000163502753509446>
12. Waltimo J (1994) Hyperfibers and vesicles in dentin matrix in dentinogenesis imperfecta (DI) associated with osteogenesis imperfecta (01). *J Oral Pathol Med* 23:389–389. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.1994.tb00082.x>
13. O'Connell AC, Marini JC (1999) Evaluation of oral problems in an osteogenesis imperfecta population. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, 87(2), 189–196. [https://doi.org/10.1016/s1079-2104\(99\)70272-6](https://doi.org/10.1016/s1079-2104(99)70272-6)
14. Rizkallah J, Schwartz S, Rauch F, Glorieux F, Vu DD, Muller K, Retrouvey JM (2013) Evaluation of the severity of

- malocclusions in children affected by osteogenesis imperfecta with the peer assessment rating and discrepancy indexes. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics: official publication of the American Association of Orthodontists, its constituent societies, and the American Board of Orthodontics*, 143(3), 336–341.
<https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2012.10.016>
15. Pachêco-Pereira C, Almeida FT, Chavda S, Major PW, Leite A, Guerra E (2019) Dental imaging of trabecular bone structure for systemic disorder screening: A systematic review. *Oral diseases*, 25(4), 1009–1026.
<https://doi.org/10.1111/odi.12950>
 16. Ergün S, Saraçoğlu A, Güneri P, Ozpinar B (2009) Application of fractal analysis in hyperparathyroidism. *Dento maxillo facial radiology*, 38(5), 281–288.
<https://doi.org/10.1259/dmfr/24986192>
 17. Kinalski MA, Boscato N, Damian MF (2020). The accuracy of panoramic radiography as a screening of bone mineral density in women: a systematic review. *Dento maxillo facial radiology*, 49(2), 20190149.
<https://doi.org/10.1259/dmfr.20190149>
 18. Friedrich RE, Luebke AM, Amling M, Koehne T (2018) Clinical and Microstructural Findings in Paget Disease of the Entire Mandible. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 76(2), 336–346.
<https://doi.org/10.1016/j.joms.2017.07.150>

19. Shaikh R, ShustermanbS (1998) Delayed dental maturation in cleidocranial dysplasia. *ASDC journal of dentistry for children*, 65(5), 325–355. PMID: 9795736.
20. Karlstedt E, Kaitila I, Pirinen S (1996) Phenotypic features of dentition in diastrophic dysplasia. *Journal of craniofacial genetics and developmental biology*, 16(3), 164–173.
21. Apolinário AC, Sindeaux R, de Souza Figueiredo PT, Guimarães AT, Acevedo AC, Castro LC, de Paula AP, de Paula et al. (2016) Dental panoramic indices and fractal dimension measurements in osteogenesis imperfecta children under pamidronate treatment. *Dento maxillo facial radiology*, 45(4), 20150400. <https://doi.org/10.1259/dmfr.20150400>
22. Apolinário AC, Figueiredo PT, Guimarães AT, Acevedo AC, Castro LC, Paula AP, Paula LM, Melo NS, Leite AF (2015). Pamidronate affects the mandibular cortex of children with osteogenesis imperfecta. *Journal of dental research*, 94(3 Suppl), 95S–102S. <https://doi.org/10.1177/0022034514567334>
23. Sindeaux R, Figueiredo PT, de Melo NS, Guimarães AT, Lazarte L, Pereira FB, de Paula AP (2014). Fractal dimension and mandibular cortical width in normal and osteoporotic men and women. *Maturitas*, 77(2), 142–148. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2013.10.011>
24. Leite AF, Figueiredo PT, Guia CM, Melo NS, de Paula AP (2010). Correlations between seven panoramic radiomorphometric indices and bone mineral density in postmenopausal women. *Oral surgery, oral medicine, oral*

- pathology, oral radiology, and endodontics, 109(3), 449–456. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2009.02.028>
25. Oliveira ML, Pedrosa EF, Cruz AD, Haiter-Neto F, Paula F J, Watanabe PC (2013). Relationship between bone mineral density and trabecular bone pattern in postmenopausal osteoporotic Brazilian women. *Clinical oral investigations*, 17(8), 1847–1853. <https://doi.org/10.1007/s00784-012-0882-2>
26. Lopes R, Betrouni N (2009). Fractal and multifractal analysis: a review. *Medical image analysis*, 13(4), 634–649. <https://doi.org/10.1016/j.media.2009.05.003>
27. Rauch F, Glorieux FH (2004). Osteogenesis imperfecta. *Lancet* (London, England), 363(9418), 1377–1385. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16051-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16051-0)
28. Marçal FF, Ribeiro EM, Costa F, Fonteles C, Teles GS, de Barros Silva PG, Chaves Junior CM et al. (2019). Dental alterations on panoramic radiographs of patients with osteogenesis imperfecta in relation to clinical diagnosis, severity, and bisphosphonate regimen aspects: a STROBE-compliant case-control study. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, 128(6), 621–630. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2019.07.001>
29. Marini JC, Dang Do AN. Osteogenesis Imperfecta. [Updated 2020 Jul 26]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., edi-tors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDTText.com I. 2000. A from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279109>. (2020) Osteogenesis Imperfecta. MDTText.com

30. Dwan K, Phillipi CA, Steiner RD, Basel D (2016). Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. The Cochrane database of systematic reviews, 10(10), CD005088.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD005088.pub4>
31. Shi CG, Zhang Y, Yuan W (2016). Efficacy of Bisphosphonates on Bone Mineral Density and Fracture Rate in Patients With Osteogenesis Imperfecta: A Systematic Review and Meta-analysis. American journal of therapeutics, 23(3), e894–e904.
<https://doi.org/10.1097/MJT.000000000000236>
32. Jabbour Z, Al-Khateeb A, Eimar H, Retrouvey JM, Rizkallah J, Glorieux FH, Rauch F, Tamimi F (2018). Genotype and malocclusion in patients with osteogenesis imperfecta. Orthodontics & craniofacial research, 21(2), 71–77. <https://doi.org/10.1111/ocr.12218>
33. Waltimo J, Ojanotko-Harri A, Lukinmaa PL (1996). Mild forms of dentinogenesis imperfecta in association with osteogenesis imperfecta as characterized by light and transmission electron microscopy. Journal of oral pathology & medicine: official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology, 25(5), 256–264.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.1996.tb01381.x>
34. Malmgren B, Andersson K, Lindahl K, Kindmark A, Grigelioniene G, Zachariadis V, Dahllöf G, Åström E (2017). Tooth agenesis in osteogenesis imperfecta related to mutations in the collagen type I genes. Oral diseases, 23(1), 42–49. <https://doi.org/10.1111/odi.12568>

35. Malmgren B, Thesleff I, Dahllöf G, Åström E, Tsilingaridis G (2021). Abnormalities in Tooth Formation after Early Bisphosphonate Treatment in Children with Osteogenesis Imperfecta. *Calcified tissue international*, 109(2), 121–131. <https://doi.org/10.1007/s00223-021-00835-2>
36. Baksi BG, Fidler A (2011) Fractal analysis of periapical bone from lossy compressed radiographs: a comparison of two lossy compression methods. *J Digit Imaging* 24:993–998. <https://doi.org/10.1007/s10278-011-9383-0>
37. Toghyani S, Nasseh I, Aoun G, Noujeim M (2019) Effect of image resolution and compression on fractal analysis of the periapical bone. *Acta Inform Medica* 27:167–170. <https://doi.org/10.5455/aim.2019.27.167-170>
38. Rasband WS (2018) ImageJ. U. S. National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA. <https://imagej.nih.gov/ij/>
39. Arsan B, Köse TE, Çene E, Özcan İ (2017) Assessment of the trabecular structure of mandibular condyles in patients with tem-poromandibular disorders using fractal analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 123:382–391. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2016.11.005>
40. Gulec M, Tassoker M, Ozcan S, Orhan K (2021). Evaluation of the mandibular trabecular bone in patients with bruxism using fractal analysis. *Oral radiology*, 37(1), 36–45. <https://doi.org/10.1007/s11282-020-00422-5>
41. Rauch F, Travers R, Plotkin H, Glorieux FH (2002) The effects of intravenous pamidronate on the bone tissue of children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *J Clin Invest* 110:1293–1299. <https://doi.org/10.1172/JCI0215952>

42. Bender ME, Lipin RB, Goudy SL (2018) Development of the pediatric temporomandibular joint. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 30:1–9.
<https://doi.org/10.1016/j.coms.2017.09.002>

NORMAS DA REVISTA

Submission guidelines - *Calcified Tissue International and Musculoskeletal Research*

Title Page

Please make sure your title page contains the following information.

Title

The title should be concise and informative.

Author information

- The name(s) of the author(s)
- The affiliation(s) of the author(s), i.e. institution, (department), city, (state), country
- A clear indication and an active e-mail address of the corresponding author
- If available, the 16-digit ORCID of the author(s)

If address information is provided with the affiliation(s) it will also be published.

For authors that are (temporarily) unaffiliated we will only capture their city and country of residence, not their e-mail address unless specifically requested.

Abstract

Please provide an abstract of 150 to 250 words. The abstract should not contain any undefined abbreviations or unspecified references.

Keywords

Please provide 4 to 6 keywords which can be used for indexing purposes.

Text

Text Formatting

Manuscripts should be submitted in Word.

- Use a normal, plain font (e.g., 10-point Times Roman) for text.
- Use italics for emphasis.
- Use the automatic page numbering function to number the pages.
- Do not use field functions.
- Use tab stops or other commands for indents, not the space bar.
- Use the table function, not spreadsheets, to make tables.
- Use the equation editor or MathType for equations.
- Save your file in docx format (Word 2007 or higher) or doc format (older Word versions).

Headings

Please use no more than three levels of displayed headings.

Abbreviations

Abbreviations should be defined at first mention and used consistently thereafter.

Footnotes

Footnotes can be used to give additional information, which may include the citation of a reference included in the reference list. They should not consist solely of a reference citation, and they should never include the bibliographic details of a reference. They should also not contain any figures or tables.

Footnotes to the text are numbered consecutively; those to tables should be indicated by superscript lower-case letters (or asterisks for significance values and other statistical data). Footnotes to the title or the authors of the article are not given reference symbols.

Always use footnotes instead of endnotes.

Scientific style

- Please always use internationally accepted signs and symbols for units (SI units).
- Nomenclature: Insofar as possible, authors should use systematic names similar to those used by Chemical Abstract Service or IUPAC.

Generic names of drugs and pesticides are preferred; if trade names are used, the generic name should be given at first mention.

References

Citation

Reference citations in the text should be identified by numbers in square brackets. Some examples:

1. Negotiation research spans many disciplines [3].
2. This result was later contradicted by Becker and Seligman [5].
3. This effect has been widely studied [1-3, 7].

Reference list

The list of references should only include works that are cited in the text and that have been published or accepted for publication. Personal communications and unpublished works should only be mentioned in the text.

The entries in the list should be numbered consecutively.

If available, please always include DOIs as full DOI links in your reference list (e.g. “<https://doi.org/abc>”).

- Journal article
Gamelin FX, Baquet G, Berthoin S, Thevenet D, Nourry C, Nottin S, Bosquet L (2009) Effect of high intensity intermittent training on heart rate variability in prepubescent children. *Eur J Appl Physiol* 105:731-738. <https://doi.org/10.1007/s00421-008-0955-8>
- Article by DOI

Slifka MK, Whitton JL (2000) Clinical implications of dysregulated cytokine production. *J Mol Med*. <https://doi.org/10.1007/s001090000086>

- Book

South J, Blass B (2001) *The future of modern genomics*. Blackwell, London

- Book chapter

Brown B, Aaron M (2001) The politics of nature. In: Smith J (ed) *The rise of modern genomics*, 3rd edn. Wiley, New York, pp 230-257

- Online document

Cartwright J (2007) Big stars have weather too. IOP Publishing PhysicsWeb. <http://physicsweb.org/articles/news/11/6/16/1>. Accessed 26 June 2007

- Dissertation

Trent JW (1975) *Experimental acute renal failure*. Dissertation, University of California

Always use the standard abbreviation of a journal's name according to the ISSN List of Title Word Abbreviations, see: ISSN.org/LTWA. If you are unsure, please use the full journal title.

Important note: (et al)

Contrary to the above text, the passage should read:

Ideally, the names of all authors should be provided. For references with more than 7 authors the usage of "et al" after the first 7 authors have been named will also be accepted.

Tables

- All tables are to be numbered using Arabic numerals.
- Tables should always be cited in text in consecutive numerical order.
- For each table, please supply a table caption (title) explaining the components of the table.
- Identify any previously published material by giving the original source in the form of a reference at the end of the table caption.
- Footnotes to tables should be indicated by superscript lower-case letters (or asterisks for significance values and other statistical data) and included beneath the table body.

Figure Numbering

- All figures are to be numbered using Arabic numerals.
- Figures should always be cited in text in consecutive numerical order.
- Figure parts should be denoted by lowercase letters (a, b, c, etc.).
- If an appendix appears in your article and it contains one or more figures, continue the consecutive numbering of the main text. Do not number the appendix figures, "A1, A2, A3, etc." Figures in online appendices [Supplementary Information (SI)] should, however, be numbered separately.

Figure Captions

- Each figure should have a concise caption describing accurately what the figure depicts. Include the captions in the text file of the manuscript, not in the figure file.

- Figure captions begin with the term Fig. in bold type, followed by the figure number, also in bold type.
- No punctuation is to be included after the number, nor is any punctuation to be placed at the end of the caption.
- Identify all elements found in the figure in the figure caption; and use boxes, circles, etc., as coordinate points in graphs.
- Identify previously published material by giving the original source in the form of a reference citation at the end of the figure caption.

Figure Placement and Size

- When preparing your figures, size figures to fit in the column width.
- For large-sized journals the figures should be 84 mm (for double-column text areas), or 174 mm (for single-column text areas) wide and not higher than 234 mm.
- For small-sized journals, the figures should be 119 mm wide and not higher than 195 mm.

Research involving human participants, their data or biological material

Ethics approval

When reporting a study that involved human participants, their data or biological material, authors should include a statement that confirms that the study was approved (or granted exemption) by the appropriate institutional and/or national research ethics committee (including the name of the ethics committee) and certify that the study was performed in accordance with the ethical standards as laid down in the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments or comparable ethical standards. If doubt exists whether the research was conducted in accordance with the 1964

Helsinki Declaration or comparable standards, the authors must explain the reasons for their approach, and demonstrate that an independent ethics committee or institutional review board explicitly approved the doubtful aspects of the study. If a study was granted exemption from requiring ethics approval, this should also be detailed in the manuscript (including the reasons for the exemption).

Ethics approval for retrospective studies

Although retrospective studies are conducted on already available data or biological material (for which formal consent may not be needed or is difficult to obtain) ethics approval may be required dependent on the law and the national ethical guidelines of a country. Authors should check with their institution to make sure they are complying with the specific requirements of their country.