

Gabriela de Domenico Alcaraz Ros

**Manifestações bucais em pacientes portadores de
Osteogênese Imperfeita atendidos na Clínica de atendimento
a pacientes portadores de anomalias dentárias: Estudo
Retrospectivo**

Brasília
2016

Gabriela de Domenico Alcaraz Ros

**Manifestações bucais em pacientes portadores de
Osteogênese Imperfeita atendidos na Clínica de atendimento
a pacientes portadores de anomalias dentárias: Estudo
Retrospectivo**

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: Profa. Dra. Ana Carolina Acevedo Poppe

Brasília
2016

Dedico este trabalho à mulher e aos homens da minha vida:

Stella, Zeca e Gui

AGRADECIMENTOS

Ao terminar um trabalho como esse me vem à cabeça todos os momentos que eu passei desde o início, desde o momento que ingressei na Universidade até quando entrei em contato com minha orientadora e decidimos o tema em que eu trabalharia pelos próximos meses.

A partir de então meus dias e noites não foram somente meus, mas das pessoas importantes que me ajudaram, de uma forma ou de outra, a concluir esta etapa tão importante da minha vida.

Minha mãe e meu pai são todo o meu amor. Sem eles não teria construído meus valores nem aprendido a dar risada nos dias mais difíceis. Com a família descobri a odontologia, profissão inspiradora que meu avô exerce de forma exemplar há mais de 50 anos, cuja vida é exemplo para todos nós.

Obrigada a vocês: meu pai Zeca, minha mãe Stella, meu irmão Gui e meu avô Enio. Vocês são e sempre serão minha maior conquista. Obrigada por todo o incentivo que me ofereceram durante essa caminhada! Meus cachorros e meus amores Chico e Flora, que foram responsáveis por tornar essa caminhada mais leve e feliz.

Mais de uma vez corri para o socorro do meu amigo querido Diogo, que esteve presente desde o início, sempre com paciência e sem exitar me auxiliou até o fim. Obrigada!

Tantos colegas foram importantes nesse processo. Augusto você é um deles, sempre solícito e paciente. Minhas duplas e amigos Mariana, Brenner e Sandra. Quanta história e o quanto aprendemos durante essa caminhada. Juntos crescemos e partiremos para a vida profissional. Sucesso para nós! Amo vocês!

Agradeço aos amigos que a vida me deu de presente, tanto aos que estão longe, como os que estão pertinho! Vocês contribuem

todos os dias para que a minha vida seja plena de luz, esperanças e sorrisos.

Agradeço a todos os meus professores, em especial a orientadora Ana Carolina que aceitou o desafio de me ajudar a construir este trabalho com muito respeito, paciência e sabedoria. Muito obrigada por todos seus ensinamentos, correções e estímulo para que tudo desse certo.

Agradeço ao Professor André Leite, que me deu a mão sempre quando precisei.

Professores Heliana Mestrinho, Paulo Yamaguti, Ana Carolina Apolinário e Ana Luiza foram especialmente importantes, cada um a sua maneira, quando compartilharam comigo seu conhecimento na clínica, assim como a professora Lilian, que também esteve presente. Obrigada.

Agradeço a toda a equipe do laboratório, em que pude passar momentos de aprendizado único. Lembranças em especial para Poliana e Alexandre, exemplos de competência.

Dona Idelma e Maria, recepcionistas da odontologia, sempre muito solícitas quando me ajudaram a recolher os materiais necessários para a confecção deste trabalho.

Agradeço pacientes com Osteogênese Imperfeita, sem eles não haveria a possibilidade da realização deste estudo. Agradeço pela vida e ao universo que sempre conspiraram a meu favor.

À eles prometo devolver, como forma de gratidão, todas as oportunidades que eu tive, incluindo a de estar aqui. In memoriam, às minhas avós e amigas Maria Alice e Matilde, duas mulheres importantes na minha formação e que merecem minha lembrança e meu amor.

Muito obrigada!

EPÍGRAFE

“Tenha uma mente que os caminhos são experiências para a evolução. Permita-se errar. E abençoe seu erro, aproveitando cada aprendizado que ele traz a você.”

Luiz Antonio Gasparetto

ROS, Gabriela de Domenico Alcaraz. Manifestações bucais em pacientes portadores de Osteogênese Imperfeita atendidos na Clínica de atendimento a pacientes portadores de anomalias dentárias: Estudo Retrospectivo. 2016. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) – Departamento de Odontologia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Objetivo: Avaliar por meio de um estudo retrospectivo as manifestações bucais e maloclusões de pacientes com osteogênese imperfeita (OI) acompanhados desde 2002 até 2015 no Hospital Universitario de Brasilia (HUB).

Metodologia: Foram analisados 125 prontuários de pacientes com OI acompanhados na Divisão de Odontologia do HUB, desde o ano 2002 até 2015. A presença de dentinogênese imperfeita Tipo I (DGI), atrição e maloclusão foi determinada por meio de análise de dados referentes ao exame clínico e exames complementares. Os dados referentes à oclusão que não estavam registrados nos prontuários foram complementados pela análise de fotografias e modelos de estudo. Análise estatística descritiva foi realizada.

Resultados: Do total de prontuários analisados, 50,8% dos pacientes avaliados apresentaram atrição e 46,4% DGI. Maloclusão Classe III de Angle foi observada em 50,6% dos pacientes. Além disso, mordida cruzada anterior e posterior, relação incisal topo a topo e mordida aberta anterior e posterior foram as maloclusões mais comumente observadas. As alterações dentárias e as maloclusões foram observadas principalmente em pacientes com OI tipo III. Apenas 51,6% dos pacientes continuavam em acompanhamento odontológico frequente em 2015, e são em sua maioria menores de 18 anos (85%).

Conclusão: Os resultados do levantamento de dados demonstraram que a maioria dos pacientes acompanhados na Divisão de Odontologia, HUB são crianças e adolescentes com OI tipo III. Eles apresentam atrição, DGI tipo I e maloclusões, o que reforça a importância do acompanhamento odontológico precoce. Os resultados sugerem que depois de finalizado o tratamento com pamidronato é interrompido o tratamento odontológico.

ABSTRACT

ROS, Gabriela de Domenico Alcaraz. Bucal manifestations in patients with Imperfect Osteogenesis treated at the Patients carriers of dental anomalies care clinic: Retrospective Study. 2016. Undergraduate Course Final Monograph (Undergraduate Course in Dentistry) – Department of Dentistry, School of Health Sciences, University of Brasília.

Abstract

Aim: Evaluate through a retrospective study the bucal manifestations and malocclusion of patients with osteogenesis imperfecta (OI) followed from 2002 to 2015 at the University of Brasília Hospital (HUB).

Methodology: We analyzed 125 medical records of patients with OI followed at the Dental Division of HUB, from 2002 to 2015. The presence of dentinogenesis imperfect Type I (DGI), attrition and malocclusion was determined by analysis of data relating to the clinical examination and complementary tests. The data referred to the occlusion that were not registred at the data records were supplemented by analysis of photographs and study models. Descriptive estatistical analysis was performed.

Results: Of the analyzed records, 50,8% of the patients showed attrition and 46.4% DGI. Angle's class III malocclusion was observed in 50,6% of the patients. In addition , anterior and posterior cross bite, top to top incisal relation and anterior and posterior open bite were the most commonly observed malocclusions. Dental changes and malocclusions were observed mainly in patients with type III OI. Only 51.6 % of patients remained in frequent dental care in 2015, and are in their majority under 18 years old (85%).

Conclusion: The data survey results showed that the majority of patients followed in the Dental Division, HUB are children and adolescent with type III OI. They showed attrition, DGI Type I and

malocclusion, which reinforces the importance of early dental care. The results suggest that after the end of treatment with pamidronate, dental treatment is interrupted.

SUMÁRIO

Artigo Científico	19
Folha de Título	21
Resumo	22
Abstract	24
Introdução	26
Metodologia.....	33
Resultados	35
Discussão.....	40
Conclusão	43
Referências	44
Anexos	47
Normas da Revista.....	47

ARTIGO CIENTÍFICO

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

Ros, Gabriela; Poppe, Ana Carolina; Manifestações bucais em pacientes portadores de Osteogênese Imperfeita atendidos na Clínica de atendimento a pacientes portadores de anomalias dentárias: Estudo Retrospectivo.

Apresentado sob as normas de publicação da revista **Clinical Oral Investigation**

FOLHA DE TÍTULO

Manifestações bucais em pacientes portadores de Osteogênese Imperfeita atendidos na Clínica de atendimento a pacientes portadores de anomalias dentárias : Estudo Retrospectivo

Bucal manifestations in patients with Imperfect Osteogenesis treated at the Patients carriers of dental anomalies care clinic: Retrospective Study

Gabriela de Domenico Alcaraz Ros ¹

Ana Carolina Acevedo Poppe ^{2,3}

¹ Aluna de Graduação em Odontologia da Universidade de Brasília.

² Professora Associada, Laboratório de Histopatologia Bucal, Departamento de Odontologia, Clínica de Atendimento de Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília.

³ Clínica de Atendimento a Pacientes portadores de anomalias dentárias

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

Manifestações bucais em pacientes portadores de Osteogênese Imperfeita atendidos na Clínica de atendimento a pacientes portadores de anomalias dentárias: Estudo Retrospectivo

Objetivo: Avaliar por meio de um estudo retrospectivo as manifestações bucais e maloclusões de pacientes com osteogênese imperfeita (OI) acompanhados desde 2002 até 2015 no Hospital Universitario de Brasília (HUB).

Metodologia: Foram analisados 125 prontuários de pacientes com OI acompanhados na Divisão de Odontologia do HUB, desde o ano 2002 até 2015. A presença de dentinogênese imperfeita Tipo I (DGI), atrição e maloclusão foi determinada por meio de análise de dados referentes ao exame clínico e exames complementares. Os dados referentes à oclusão que não estavam registrados nos prontuários foram complementados pela análise de fotografias e modelos de estudo. Análise estatística descritiva foi realizada.

Resultados: Do total de prontuários analisados, 50,8% dos pacientes avaliados apresentaram atrição e 46,4% DGI. Maloclusão Classe III de Angle foi observada em 50,6% dos pacientes. Além disso, mordida cruzada anterior e posterior, relação incisal topo a topo e mordida aberta anterior e posterior foram as mais maloclusões mais comumente observadas. As alterações dentárias e as maloclusões foram observadas principalmente em pacientes com OI tipo III. Apenas 51,6% dos pacientes continuavam em acompanhamento odontológico frequente em 2015, e são em sua maioria menores de 18 anos (85%).

Conclusão: Os resultados do levantamento de dados demonstraram que a maioria dos pacientes acompanhados na

Divisão de Odontologia, HUB são crianças e adolescentes com OI tipo III. Eles apresentam atrição, DGI tipo I e maloclusões, o que reforça a importância do acompanhamento odontológico precoce. Os resultados sugerem que depois de finalizado o tratamento com pamidronato é interrompido o tratamento odontológico.

Palavras-chave

Osteogenesis Imperfecta; Dentinogenesis Imperfecta; Dental occlusion; Retrospective study.

Relevância Clínica:

Manifestações bucais como Dentinogênese imperfeita, atrição e maloclusões são muito frequentes na população com Osteogênese imperfeita, e causam desconfortos e piora da saúde geral do paciente. Esse estudo permitirá elucidar e quantificar quais as manifestações bucais presentes nos pacientes portadores de OI acompanhados no serviço odontológico do HuB de 2002 até 2015, permitindo então o planejamento da assistência adequada para essa população.

ABSTRACT

Bucal manifestations in patients with Imperfect Osteogenesis treated at the Patients carriers of dental anomalies care clinic: Retrospective Study

Aim: Evaluate through a retrospective study the bucal manifestations and malocclusion of patients with osteogenesis imperfecta (OI) followed from 2002 to 2015 at the University of Brasília Hospital (HUB).

Methodology: We analyzed 125 medical records of patients with OI followed at the Dental Division of HUB, from 2002 to 2015. The presence of dentinogenesis imperfecta (DGI), attrition and malocclusion was determined by analysis of data relating to the clinical examination and complementary tests. The data referred to the occlusion that were not registered at the data records were supplemented by analysis of photographs and study models. Descriptive estatistical analysis was performed.

Results: Of the analyzed records, 50,8% of the patients showed attrition and 46.4% DGI. Angle's class III malocclusion was observed in 50,6% of the patients. In addition , anterior and posterior cross bite, top to top incisal relation and anterior and posterior open bite were the most commonly observed malocclusions. Dental changes and malocclusions were observed mainly in patients with type III OI. Only 51.6 % of patients remained in frequent dental care in 2015, and are in their majority under 18 years old (85%).

Conclusion: The data survey results showed that the majority of patients followed in the Dental Division, HUB are children and adolescent with type III OI. They showed attrition, DGI Type I and malocclusion, which reinforces the importance of early dental care. The results suggest that after the end of treatment with pamidronate, dental treatment is interrupted.

Keywords

Osteogenesis Imperfecta; Dentinogenesis Imperfecta; Dental occlusion; Retrospective studies.

Clinical Relevance:

Oral manifestations as Dentinogenesis imperfecta , attrition and malocclusions are very common in people with Osteogenesis imperfecta, and cause discomfort and worsening of the general health of the patient . This study will elucidate and quantify what are the oral manifestations present in patients with osteogenesis imperfecta followed from 2002 to 2015 at the University of Brasília Hospital (HUB) dental service, allowing the planning of appropriate care for this population.

Introdução

A osteogênese imperfeita (OI) é um grupo heterogêneo de condições hereditárias que afetam o tecido conjuntivo e é caracterizada primariamente pela suscetibilidade a fraturas ósseas durante o crescimento. A OI é uma doença que acomete entre 1:20.000/1:40.000 nascimentos, em que mostram padrões de herança tanto autossômico dominante quanto recessivo. Clinicamente, tecidos ricos em colágeno tipo I são afetados. Podem ser observadas fragilidade e deformidades ósseas, hiperelasticidade dos ligamentos e da pele, esclera azulada, surdez precoce, ossos wormianos (pequenos ossos irregulares encontrados nas suturas cranianas), e redução da massa óssea ou osteopenia, que pode levar a osteoporose e junto com as frequentes fraturas podem levar a baixa estatura, escoliose e dificuldade de locomoção. Além disso, alterações da mineralização dentinária, a Dentinogênese Imperfeita Tipo I (DGI) pode ser observada em pacientes com OI. [1-2]

Em 1979, Sillence et al classificaram a OI em quatro tipos principais, de acordo com critérios clínicos, genéticos e radiográficos e sendo o modo de herança principalmente autossômico dominante [3]. Os tipos I a IV são causados principalmente por mutações em um dos genes que codificam as cadeias alfa 1 e alfa 2 do colágeno tipo I, associados diretamente a mudanças quantitativas ou qualitativas no metabolismo do colágeno tipo I, a principal proteína do osso e da dentina.

Em 2004, essa classificação foi expandida por Rauch e Glorieux e foram adicionados os tipos V, VI e VII, que não apresentam mutações nos genes *COL1A1* e *COL1A2* e seu padrão de herança é predominantemente autossômico recessivo. Recentemente, com o descobrimento de novos achados moleculares, foram acrescentados novos tipos de OI na classificação, que apresentam também modo de herança autossômico recessivo. Nos últimos anos um total de 17 genes

relacionados com a OI foram relatados na literatura, sendo que aproximadamente 90% dos indivíduos afetados tem algum tipo de mutação em um dos genes, *COL1 A1* ou *COL1 A2*. A maioria dos genes afetados está relacionado com modificações pós traducionais do colágeno tipo I, tais como a conformação terciária da proteína, clivagem de peptídeos e hidroxilações. [4]

O tipo e gravidade das manifestações clínicas observadas dependem do tipo de OI. As principais manifestações esqueléticas e extra esqueléticas são resumidas a seguir:

OI tipo I: é a forma mais leve e a mais comum, apresentando deformidades esqueléticas de leves até moderadas. Está associada a esclera azulada, perda condutiva ou neurosensorial da audição que se inicia na fase adulta, sendo que aproximadamente metade dos portadores de OI tipo I por volta dos 40 anos de idade apresentam algum tipo de problema auditivo, e pode ou não haver DGI.

OI tipo II: é associada a morte perinatal, frequentemente devido a insuficiência respiratória advinda de múltiplas fraturas nas costelas e insuficiência pulmonar. A esclera das crianças frequentemente é azul escura ou acinzentada, mas pode ser normal. É subdividida em II A, II B e II C baseada em critérios radiológicos.

OI tipo III: é a forma mais grave naqueles que sobrevivem ao período neonatal. Caracteriza-se por deformidades progressivas devido a múltiplas fraturas nos membros superiores e inferiores e nas vertebbras. Os pacientes apresentam baixa estatura, tipicamente esclera azulada ou acinzentada, severa DGI e faces triangulares. Mais de 50% são dependentes de cadeiras de rodas.

Tabela 1. Tipos de OI, genes afetados, modo de herança e características ósseas e dentárias.

Tipo de OI	Gene afetado	Herança	Deformidades ósseas	DGI	Outras características ósseas
I	<i>COL1A1/</i> <i>COL1A2</i>	AD	Leve	S/N	NA
II	<i>COL1A1/</i> <i>COL1A2</i>	AD	Letal Perinatal	N	NA
III	<i>COL1A1/</i> <i>COL1A2</i>	AD	Grave	S	Ossos wormianos
IV	<i>COL1A1/</i> <i>COL1A2</i>	AD	Moderada Grave	S	NA
V	<i>IFITM5</i>	AD	Moderada Grave	N	Calo hipertrófico calcificado
VI	<i>SERPINF1</i>	AR	Grave	N	Ossos lamelares alterados
VII	<i>CRTAP</i>	AR	Grave	N	Rizomelia e coxa vara
VIII	<i>LEPRE1/</i> <i>P3H1</i>	AR	Grave	N	Rizomelia
IX	<i>PPIB</i>	AR	Grave	N	NA
X	<i>SERPINH1</i>	AR	Grave	S	NA
XI	<i>FKBP10</i>	AR	Moderada Grave	N	NA
XII	<i>SP7</i>	AR	Grave	N	NA
XIII	<i>BMP1</i>	AR	Moderada Grave	N	NA
XIV	<i>TMEM38B</i>	AR	Grave	N	NA
XV	<i>WNT1</i>	AR	Grave	N	NA
XVI	<i>CREB3L1</i>	AR	Grave	N	NA

Adaptado de Forlino e Marini 2015. AR: Autossômico recessivo, AD: Autossômico dominante, S: sim, N: não, NA: não se aplica

OI tipo IV: Pacientes com deformidades ósseas moderadas e variações na estatura são classificados como portadores de OI tipo IV, que é o grupo clínico mais diverso, com fraturas recorrentes, diferentes patamares de deformidades de ossos longos e coluna vertebral. A DGI é frequente, mas não aparece em todos os casos. A esclera azulada pode estar presente ao nascimento, mas costuma desaparecer ao longo da infância, tornando-se normal ou acinzentada com o decorrer dos anos.

OI tipo V: Foi o primeiro tipo de OI sem mutação no colágeno a ser identificada. Esses pacientes tem um fenótipo distinto com moderada a severa fragilidade óssea. Não apresentam esclera azulada nem DGI. A grande característica desse tipo é a calcificação precoce das membranas entre os ossos do antebraço e a predisposição para formação de calo hipertrófico. O exame histológico revela uma aparência lamelar óssea irregular, chamada de “mesh like appearance”, diferente da organização lamelar do osso. O modo de herança é autossômica dominante, e está relacionado a mutações no gene *IFITM5*, que codifica proteína relacionada com a mineralização óssea. [5,6]

OI tipo VI: Os pacientes apresentam deformidades ósseas de moderadas a severas, não apresentam esclera azulada nem DGI, e o modo de herança é autossômico recessivo. Ao exame histológico, aparência lamelar óssea de “escama de peixe” e a presença excessiva de matriz osteóide são características desse tipo de OI. Mutações no gene *SERPINF1* foram identificadas nesse tipo de OI. Esses pacientes não respondem tão bem à terapia com bisfosfonato comparados aos outros tipos de OI. [7,8]

OI tipo VII: Foi observado pela primeira vez em paciente de em uma comunidade em Quebec, Canadá, em 2006. Entre suas características fenotípicas estão presentes fragilidade óssea, rizomelia (desproporção no comprimento entre o segmento mais proximal dos membros – braço e coxa mais curtos em

relação ao antebraço e perna, respectivamente) e coxa vara (ângulo entre a cabeça e o eixo do fêmur é reduzido em menos de 120 graus), levando a deformidades nos quadris que podem ser observadas desde a infância, a esclera é normal e não apresentam DGI. O modo de herança é autossômico recessivo. Pesquisas posteriores mostraram que a OI tipo VII resulta de uma redução na expressão da “proteína associada a cartilagem” *CRTAP*, podendo ocorrer também a ausência total da *CRTAP*, o que foi identificado em pacientes com a forma letal da OI. [9,10]

As manifestações bucais da OI são achados frequentemente relatados na literatura e suas alterações dentárias podem variar desde leves até graves. Nos tipos I a IV de OI, a DGI é uma das principais manifestações extra-esqueléticas observadas, porém está ausente em aproximadamente 50% dos pacientes. [11]

A DGI compreende um grupo de condições hereditárias com modo de herança autossômico dominante caracterizado por hipomineralização e alteração dentinária.

A classificação usada desde 1973 foi proposta por Shields et al e divide as condições hereditárias da dentina em dentinogênese imperfeita em tipos I, II e III, e displasia dentinária tipo I e II. Recentemente, devido aos avanços no conhecimento das bases moleculares da DGI, foi proposta uma nova classificação. Os autores propõem que DGI seja subdividida em forma sindrômica (DGI tipo I de Shields), associada com OI, e forma isolada leve, moderada ou grave (correspondendo a displasia dentinária tipo II e DGI tipos II e III de Shields, respectivamente). A displasia dentinária tipo I afeta exclusivamente a dentinogênese radicular cuja etiologia é desconhecida, foi renomeada displasia dentinária radicular.

[11,12]

As manifestações clínicas e radiográficas das formas isolada e sindrômica são semelhantes na maioria das vezes. A

DGI acomete tanto a dentição permanente quanto a decídua, sendo a última mais gravemente afetada, e em alguns casos mesmo que a dentição decídua tenha sido afetada, a permanente não apresenta manifestações clínicas de DGI. A cor dos dentes varia entre as dentições e é descrita como opalescente, cinza, amarelo ou marrom. Geralmente, os dentes decíduos apresentam coloração marrom-amarelada e são mais suscetíveis a atrições e fraturas de esmalte do que a dentição permanente, que por sua vez mostram uma coloração que varia entre tons de amarelo, marrom e cinza opalescente através da coroa de todos os dentes. [11-13]

As características radiográficas da DGI são patognomônicas, dentes afetados podem ter coroas com aparência bulbosa, acentuada constrição na junção cimento esmalte, raízes largas e curtas devido a defeito na formação da dentina, e taurodontia (câmara pulpar alargada) que pode se tornar obliterada com o tempo, dificultando o tratamento endodôntico nesses dentes. [12]

Exame clínico e radiográfico são indispensáveis para elaborar um bom diagnóstico. Além disso, alguns autores tem sugerido que a ausência de manifestações clínicas e radiográficas da DGI não exclui a sua presença, já que seu diagnóstico pode ser feito através de exames histológicos. [14-16]

As alterações no colágeno podem induzir também anormalidades dos ossos faciais, interferindo no crescimento craniofacial desses indivíduos, bem como no tamanho dos maxilares, posições dentárias e do complexo maxilo mandibular, resultando em maloclusões Classe III de Angle, mordida aberta anterior e posterior, mordida cruzada anterior e posterior [13, 17-19]. Outras manifestações bucais relatadas em pacientes com OI incluem dentes impactados e erupção ectópica. [13,18]

Três tipos de tratamento das alterações esqueléticas são indicados: manejo não cirúrgico (terapia física, reabilitação,

ortóses e talas); cirurgias (posicionamento de haste intramedular para correção e prevenção de fraturas, cirurgias para correção da coluna vertebral e deformidades na parte basilar do osso occipital); e medicamentoso para aumentar a resistência mecânica do osso e diminuir o número de fraturas.

É bem estabelecido na literatura médica que o tratamento farmacológico padrão para os casos moderados a graves de OI é a infusão cíclica intravenosa com pamidronato dissódico, uma droga da classe dos bisfosfonatos que inibe a reabsorção óssea. Essa terapia promove maior resistência do tecido ósseo, diminuição do número de fraturas e melhora clínica do paciente, o que permite integrá-lo de forma global em âmbito familiar, escolar, profissional e social. [20-22]

A portaria 2305/GM de 19 de dezembro de 2001, do Ministério da Saúde do Brasil (BRASIL, M. D. S. D. Portaria n 2305/GM), em 19 de dezembro de 2001, <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2001/GM/GM-2305.htm>, designou à 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. A partir de então, a equipe médica do Setor de Endocrinologia Pediátrica da Área da Medicina da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília (FM/UnB/HUB), com o suporte das equipes de genética, otorrinolaringologia e odontologia do HUB e as equipes de genética e ortopedia da Rede Sarah Kubitschek de Hospitais, vêm acompanhando crianças e adolescentes portadores de OI que residem no Distrito Federal e em outros Estados da Federação referidos para este centro.

Desde 2002, todos os pacientes tratados com infusão cíclica intravenosa de pamidronato são encaminhados para o Projeto de Extensão de Ação Continuada "Atendimento a

Pacientes Portadores de Anomalias de Desenvolvimento Dentário", na Divisão de Odontologia do HUB.

O presente estudo teve como objetivo analisar retrospectivamente as manifestações bucais, bem como os tipos de maloclusões de pacientes acompanhados na clínica de Atendimento a Pacientes Portadores de Anomalias de Desenvolvimento Dentário desde 2002. Este estudo torna-se importante na medida em que sistematiza dados e informações atualizadas tanto para os profissionais de saúde quanto para os familiares dos pacientes portadores de OI. Os resultados serão de grande valia no planejamento da atenção no serviço, permitindo uma adequada promoção a saúde bucal na população portadora dessa condição, possibilitando identificar as necessidades de tratamento odontológico de acordo com a idade do paciente e com o grau de comprometimento da dentição.

Metodologia

O presente estudo está inserido no projeto *Desenvolvimento e avaliação de painel de genes para uso de sequenciamento de próxima geração (NGS) no diagnóstico molecular de Osteogênese Imperfeita e Dentinogênese Imperfeita* aprovado pelo Comitê de ética de pesquisa em seres humano (CEP- FS 1.324.282)

Neste estudo, foram avaliados 125 prontuários de pacientes com OI acompanhados pelo Projeto de Extensão de Ação Continuada "Atendimento a Pacientes Portadores de Anomalias de Desenvolvimento Dentário", na Divisão de Odontologia do HUB, desde o ano 2002 até 2015.

Informações referentes ao exame físico (extrabucal e intrabucal), exames complementares (fotografias, modelos de estudo, radiografias panorâmica e periapicais) realizados ao longo do acompanhamento dos pacientes foram coletadas.

Dados como idade do paciente, sexo, tipo de OI, data de início da administração do pamidronato dissódico, do acompanhamento odontológico, déficit auditivo, e manifestações bucais presentes, em especial aquelas referentes a presença de DGI, atrição dentária e história de osteonecrose, foram registradas. Com relação à oclusão, foram registrados os tipos de maloclusões presentes nos planos: Sagital (Classe I, II e III de Angle, relação incisal de topo a topo e mordida cruzada anterior), Horizontal (Mordida cruzada unilateral e bilateral), e frontal (Mordida aberta anterior, mordida aberta posterior e mordida profunda). Os dados de oclusão que não estavam registrados nos prontuários foram determinados por meio de avaliação de fotografias e modelos de estudo.

O acompanhamento odontológico é feito de acordo com as visitas dos pacientes ao HuB para o tratamento com o bisfosfonato, que normalmente é de 4 em 4 meses, e o planejamento do tratamento odontológico é feito de acordo com a quantidade de dias que o paciente permanece no hospital. São marcadas consultas odontológicas em intervalos de tempo menores para pacientes residentes em Brasília, caso haja necessidade.

A análise estatística descritiva foi realizada com o programa SPSS Stactics, versão 22. A porcentagem descrita nos resultados foi calculada referente aos dados que estavam presentes nos prontuários, os dados ausentes foram excluídos do cálculo.

Resultados

Foram avaliados um total de 125 prontuários de pacientes com OI atendidos na Clínica Atendimento a Pacientes Portadores de Anomalias de Desenvolvimento Dentário durante o período compreendido entre 2002 e 2015. A distribuição dos pacientes atendidos de acordo com o tipo de OI, sexo e faixa etária é mostrada na Tabela 2. Não foi observada diferença significativa entre sexo. Dos 125 prontuários examinados, somente 73 tinham registro do início da administração com pamidronato dissódico e a maioria dos tratamentos foi iniciada até os seis anos de idade. (Tabela 3)

Tabela 2. Distribuição de pacientes atendidos em 2015 de acordo com tipo de OI, idade e sexo.

Tipo de OI	Sexo	Faixa etária (anos)				Idade não classificada	Total n
		0-6	7-12	13-18	>18		
		n	n	n	n	n	
Tipo I	F	2	2	5	2		11
	M	0	4	6	5	0	15
Tipo III	F	8	8	4	4		24
	M	2	6	7	3	0	18
Tipo IV	F	2	0	4	1		7
	M	0	3	3	1	0	7
Tipo OI não classificado	F	2	2	7	8	8	27
	M	3	3	3	6	1	16
Total		19	28	39	30	9	125

F: Feminino; M: Masculino

Tabela 3. Idade média dos pacientes no início do tratamento intravenoso com pamidronato de acordo com tipo de OI.

Tipo OI	Pacientes (n)	Idade média em anos no início do tratamento média \pm DP	
Tipo I	26	7	$\pm 3,94$
Tipo III	42	1	$\pm 4,31$
Tipo IV	14	6	$\pm 4,57$
Não classificado	43	7	$\pm 6,00$

DP: desvio padrão

As principais manifestações bucais registradas nos prontuários foram DGI, atrição e maloclusões dentárias. Da amostra total examinada 46,4% (n=45) dos pacientes apresentaram DGI e 50,8% (n=33) apresentaram atrição dentária. Os resultados nos mostra que apesar de existir relação entre DGI e atrição, existe atrição sem DGI, e DGI sem atrição.

A ocorrência das manifestações bucais por faixa etária estão resumidas na tabela 4 e número total de pacientes apresentado na tabela não representa o número total de pacientes analisados, já que existem pessoas que apresentam mais de um tipo de manifestação bucal, e logo foram contabilizados duas vezes.

De um total de 76 pacientes, 52,6% (n=40) apresentaram DGI e de 51 pacientes, 60,7% (n=31) apresentaram atrição. Com respeito as maloclusões, de um total de 61 pacientes, 86,8% (n=53) apresentaram maloclusão classe I, II ou III.

A maioria dos casos de presença de DGI ocorreu em pacientes com OI tipo III. De um total de 40 pacientes com OI tipo III, 62,5% (n=25) apresentaram DGI. Por outro lado, de um total de 24 pacientes com OI tipo I, somente 41,6% (n=10) apresentaram DGI. O mesmo ocorreu com atrição, com um total de 25 pacientes com OI tipo III, 76% (n=19) apresentaram atrição. Já com um total de 19 pacientes com OI tipo I, somente 42,1% (n=8) apresentaram atrição.

Tabela 4. Distribuição de pacientes atendidos entre 2002-2015 de acordo com tipo OI, DGI, atrição e maloclusão de acordo com a classificação de Angle

Manifestações bucais	OI	Faixa etária (anos)				Total N (%)
		0-6a n (%)	7-12a n (%)	13-18a n (%)	>18a n (%)	
DGI	I	0 (0%)	1(1,3%)	6(7,8%)	3 (3,9%)	10 (13,1%)
	III	7(9,1%)	7(9,1%)	7(9,1%)	4 (5,2%)	25 (32,8%)
	IV	1(1,3%)	2(2,6%)	1(1,3%)	1(1,3%)	5 (6,5%)
Atrição	I	0 (0%)	1(2,0%)	3(5,9%)	4 (7,8%)	8 (15,6%)
	III	1(2,0%)	6(11,8%)	8(15,7%)	4 (7,8%)	19 (37,2%)
	IV	0 (0%)	0 (0%)	2 (3,9%)	2 (3,9%)	4 (7,8%)
Maloclusão Classe I, II ou III	I	0(0%)	3(4,9%)	8(13,1%)	7(11,4%)	18 (29,5%)
	III	2(3,2%)	9(14,7%)	11(18%)	5(8,1%)	27 (44,2%)
	IV	1(1,6%)	1(1,6%)	4(6,5%)	2(3,2%)	8 (13,1%)
Total N (%)		12(9,6%)	30(24,2%)	50(40,3%)	32(25,8%)	124

Em relação ao tipo de malocclusão, os pacientes foram classificados de acordo com os planos sagital, horizontal e frontal.

De acordo com o plano sagital, os pacientes foram classificados em: 44,6% (n=37), 4,8% (n=4) e 50,6% (n=42) como oclusão Classe I, Classe II e Classe III de Angle, respectivamente. 24% (n=18) dos pacientes apresentaram relação incisal de topo e 33,3% (n=25) mordida cruzada anterior. De acordo com o plano horizontal, a distribuição apresentada foi: 33,3% (n=20) dos pacientes apresentaram mordida cruzada unilateral e 40% (n=24) mordida cruzada bilateral. De acordo com o plano frontal, 23% (n=17) dos pacientes apresentaram mordida aberta anterior; 10,8% (n=8) mordida profunda e 16,2% (n=11) apresentou mordida aberta posterior. Além disso, a maioria dos pacientes com mordida cruzada anterior tinham Classe III e os pacientes com Classe II tinham mordida profunda. A distribuição de pacientes de acordo com o tipo de malocclusão está descrito na Tabela 5 e o número total de pacientes para o cálculo da porcentagem varia de acordo com cada tipo de malocclusão.

Com relação a continuidade do tratamento odontológico, 51,6%, (n=64) estavam em acompanhamento odontológico até 2015 e desses, estava registrada nos prontuários a idade de 60 pacientes. Além disso, 85% (n=51) dos pacientes que permanecem no acompanhamento odontológico tinham entre 0 e 18 anos e apenas 15% (n=9) são maiores de idade. Dos 60 pacientes que não estão mais em acompanhamento, estava registrada nos prontuários a idade de 56 pacientes. Destes, 55,3% (n=31) são maiores de 18 anos. Não foi possível determinar se um paciente estava ou não em acompanhamento. (Tabela 6)

Tabela 5. Distribuição de pacientes atendidos entre 2002-2015 de acordo tipo de malocclusão.

Planos	Pacientes N (%)
Sagital	
Classe I Angle	37 (44,6%)
Classe II Angle	4 (4,8%)
Classe III Angle	42 (50,6%)
Mordida cruzada anterior	25 (33,3%)
Topo a topo	18 (24%)
Horizontal	
Mordida cruzada unilateral	20 (33,3%)
Mordida cruzada bilateral	24 (40%)
Frontal	
Mordida aberta anterior	17 (23%)
Mordida aberta posterior	11 (16,2%)
Mordida profunda	8 (10,8%)

Tabela 6. Idade média dos pacientes no início do tratamento odontológico e tempo médio de tratamento.

Faixa etária (anos)	Pacientes (n)	Idade média início do tratamento média \pm DP	Tempo de acompanhamento média \pm DP
0-6	19	0 \pm 0,97	2 \pm 1,69
7-12	28	1 \pm 1,75	6 \pm 3,04
13-18	39	6 \pm 2,82	7 \pm 3,49
>18	30	12 \pm 2,56	3 \pm 4,22
Total	116		

DISCUSSÃO

O presente estudo teve como objetivo avaliar retrospectivamente, baseado nos registros dos prontuários e documentação fotográfica e modelos de estudo dos pacientes, por meio de análise estatística descritiva, as manifestações bucais e maloclusões presentes nos pacientes portadores de OI acompanhados no Projeto de Extensão de Ação Continuada "Atendimento a Pacientes Portadores de Anomalias de Desenvolvimento Dentário", na Divisão de Odontologia do HUB entre os anos 2002-2015. Em função do número de pacientes e sua distribuição por faixa etárias, tornou-se inviável estudos de correlações de dados.

No HuB, todos os pacientes com OI em tratamento com pamidronato no Serviço de Endocrinologia pediátrica são encaminhados para avaliação na odontologia. O acompanhamento odontológico é planejado em função da idade, e o retorno para o tratamento é feito em média a cada quatro meses, acompanhando o período de internação para administração do pamidronato. O tratamento farmacológico começa o mais cedo possível após o diagnóstico clínico de OI, portanto os pacientes em acompanhamento no nosso serviço são predominantemente crianças e adolescentes (85% dos acompanhados tem entre 0 e 18 anos).

O protocolo de administração de pamidronato é amplamente utilizado no mundo desde os anos noventa para o tratamento de casos moderados e graves de OI [23]. Os pacientes são tratados somente durante a fase de crescimento, o que explica que após esse período o acompanhamento odontológico é interrompido em muitos pacientes (55,3% dos pacientes que não estão mais em acompanhamento são maiores de 18 anos). [24]

Com relação ao início e duração do tratamento, os resultados mostraram que os pacientes iniciam o acompanhamento odontológico desde bebês e permanecem até a fase adulta. Pacientes que tem entre 13 e 18 anos são os que estão em maior número no serviço, e também são os que permanecem em acompanhamento odontológico por mais tempo, em média de 7 anos. Até o presente momento, não existem dados na literatura com relação ao acompanhamento odontológico.

Pacientes com OI tipo III foram os mais frequentes neste estudo, por serem o tipo que mais necessita de tratamento com o pamidronato dissódico. Na população geral, a OI tipo I é a mais prevalente, mas representou apenas 30,8% da nossa amostra, isto é explicado pelo fato que o tratamento não é prescrito em pacientes com formas leves de OI. [22]

A OI é uma condição hereditária que em 90% dos casos é causada por mutação nos genes que codificam a proteína colágeno tipo I. Esta proteína representa 90% da matriz orgânica dos tecidos mineralizados osso e dentina [4,11]. Portanto é esperado que mutações nesses genes afetem o desenvolvimento craniofacial. Nesse estudo, as manifestações bucais registradas nos prontuários representam aquelas descritas previamente na literatura [13,18]. As principais alterações registradas foram DGI, atrição e maloclusões. Menos da metade do pacientes avaliados apresentou DGI, que estava relacionada com a atrição dentária. Por outro lado, houve alguns casos de pacientes sem DGI que também apresentaram atrição dentária, possivelmente resultado da presença de maloclusões dentárias e esqueléticas. As manifestações bucais foram mais prevalentes e mais graves nos pacientes com OI tipo III. Isso pode ser explicado pelo fato de que alguns pacientes que apresentam a forma mais leve da OI não são tratados com a terapia de pamidronato e portanto, não frequentam o HuB e conseqüentemente a equipe odontológica do hospital. Além disso, a maioria dos pacientes com OI tipo I

não apresentam DGI, e sua dentição apresenta menos casos de maloclusão comparada ao pacientes com OI tipo III. [13]

A presença de maloclusões foi frequente nos pacientes com OI, principalmente naqueles com tipo III. Sendo maloclusão Classe III de Angle, mordida cruzada anterior e posterior, relação incisal topo a topo e mordida aberta anterior e posterior as mais prevalentes, compatíveis com as descritas na literatura. [13,17-19]

Uma atenção especializada para tratar e acompanhar as condições bucais desses pacientes desde a sua infância é de crucial importância.

Não houve nenhum caso de osteonecrose, não existem relatos na literatura que demonstrem que a administração endovenosa nesses pacientes induz osteonecrose após extrações como é o caso em pacientes adultos tratados com bisfosfonatos para casos de metástase óssea ou osteoporose. No nosso hospital, no início, em casos de necessidade de cirurgias de extração dentárias era aplicado protocolo de interrupção da terapia do bisfosfonato administrado, o que oferece riscos a saúde geral do paciente. Atualmente, não é recomendado interromper o tratamento se for indicada exodontia.

Devido ao fato deste estudo ter sido feito a partir do levantamento de dados secundários, a maior limitação encontrada foi a falta de registro de informações nos prontuários, principalmente aqueles referentes às maloclusões. Por isso foi necessário a exclusão de dois pacientes da análise estatística por falta de dados e poucos modelos de estudo presentes para análise da oclusão. Desde sua criação, a clínica de atendimento a pacientes com doenças raras foi um projeto de extensão de ação contínua que funcionou no início com o apoio de bolsistas de graduação e pós-graduação. Isso fez com que muitos profissionais acompanhassem esses pacientes ao longo dos

anos, o que poderia explicar a falta de informações completas em alguns prontuários.

Conclusão

O presente estudo mostrou que a maioria dos pacientes tratados na divisão de odontologia do HuB entre 2002 e 2015 foram crianças e adolescentes com OI tipo III, que por sua vez apresentaram maior frequência de maloclusões, sendo maloclusão Classe III de Angle, mordida cruzada anterior e posterior, relação incisal topo a topo e mordida aberta anterior e posterior as mais prevalentes. Atrição e DGI foram as manifestações bucais mais comumente encontradas. O tratamento precoce das manifestações bucais é de fundamental importância para evitar terapias mais invasivas e onerosas, que o SUS não cobre.

Os resultados obtidos no estudo contribuirão para uma melhor compreensão da atenção odontológica oferecida aos pacientes e permitirá reorganizar o serviço e planejar protocolos mais adaptados, que resultarão na melhora da qualidade de vida dos pacientes. Consultas odontológicas deverão ser planejadas após o término do tratamento com bisfosfonato naqueles pacientes do Distrito Federal. Aqueles pacientes de outros estados deverão ser encaminhados para serviços especializados dos seus respectivos estados.

REFERÊNCIAS

1. Rauch, F. and F. H. Glorieux (2004). "Osteogenesis imperfecta." Lancet **363**(9418): 1377-1385.
2. van Dijk, F.S., et al., *Osteogenesis Imperfecta: A Review with Clinical Examples*. Mol Syndromol, 2011. **2**(1): p. 1-20.
3. Sillence, D. O., et al. (1979). "Clinical variability in osteogenesis imperfecta-variable expressivity or genetic heterogeneity." Birth Defects Orig Artic Ser **15**(5B): 113-129.
4. Forlino, A. and J.C. Marini, *Osteogenesis imperfecta*. Lancet, 2016. **387**(10028): p. 1657-71.
5. Glorieux, F.H., et al., *Type V osteogenesis imperfecta: a new form of brittle bone disease*. J Bone Miner Res, 2000. **15**(9): p. 1650-8.
6. Semler, O., et al., *A mutation in the 5'-UTR of IFITM5 creates an in-frame start codon and causes autosomal-dominant osteogenesis imperfecta type V with hyperplastic callus*. Am J Hum Genet, 2012. **91**(2): p. 349-57.
7. Glorieux, F.H., et al., *Osteogenesis imperfecta type VI: a form of brittle bone disease with a mineralization defect*. J Bone Miner Res, 2002. **17**(1): p. 30-8.
8. Homan, E.P., et al., *Mutations in SERPIN1 cause osteogenesis imperfecta type VI*. J Bone Miner Res, 2011. **26**(12): p. 2798-803.

9. Ward, L.M., et al., *Osteogenesis imperfecta type VII: an autosomal recessive form of brittle bone disease*. Bone, 2002. **31**(1): p. 12-8.
10. Morello, R., et al., *CRTAP is required for prolyl 3-hydroxylation and mutations cause recessive osteogenesis imperfecta*. Cell, 2006. **127**(2): p. 291-304.
11. de La Dure-Molla, M., B. Philippe Fournier, and A. Berdal, *Isolated dentinogenesis imperfecta and dentin dysplasia: revision of the classification*. Eur J Hum Genet, 2015. **23**(4): p. 445-51.
12. Shields, E.D., D. Bixler, and A.M. el-Kafrawy, *A proposed classification for heritable human dentine defects with a description of a new entity*. Arch Oral Biol, 1973. **18**(4): p. 543-53.
13. O'Connell, A.C. and J.C. Marini, *Evaluation of oral problems in an osteogenesis imperfecta population*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 1999. **87**(2): p. 189-96.
14. Lukinmaa, P.L., et al., *Dental findings in osteogenesis imperfecta: I. Occurrence and expression of type I dentinogenesis imperfecta*. J Craniofac Genet Dev Biol, 1987. **7**(2): p. 115-25.
15. Levin, L.S., R.J. Young, and R.E. Pyeritz, *Osteogenesis imperfecta type I with unusual dental abnormalities*. Am J Med Genet, 1988. **31**(4): p. 921-32.
16. Waltimo, J., A. Ojanotko-Harri, and P.L. Lukinmaa, *Mild forms of dentinogenesis imperfecta in association with osteogenesis imperfecta as characterized by light and transmission electron microscopy*. J Oral Pathol Med,

1996. **25**(5): p. 256-64.

17. Jensen, B.L. and A.M. Lund, *Osteogenesis imperfecta: clinical, cephalometric, and biochemical investigations of OI types I, III, and IV*. J Craniofac Genet Dev Biol, 1997. **17**(3): p. 121-32.
18. Rizkallah, J., et al., *Evaluation of the severity of malocclusions in children affected by osteogenesis imperfecta with the peer assessment rating and discrepancy indexes*. Am J Orthod Dentofacial Orthop, 2013. **143**(3): p. 336-41.
19. Waltimo-Siren, J., et al., *Craniofacial features in osteogenesis imperfecta: a cephalometric study*. Am J Med Genet A, 2005. **133A**(2): p. 142-50.
20. Antoniazzi, F., et al., *Osteogenesis imperfecta: practical treatment guidelines*. Paediatr Drugs, 2000. **2**(6): p. 465-88.
21. Glorieux, F.H., *Treatment of osteogenesis imperfecta: who, why, what?* Horm Res, 2007. **68 Suppl 5**: p. 8-11.
22. Rauch, F. and F.H. Glorieux, *Osteogenesis imperfecta, current and future medical treatment*. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2005. **139C**(1): p. 31-7.
23. Glorieux, F.H., et al., *Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta*. N Engl J Med, 1998. **339**(14): p. 947-52.
24. Palomo, T., et al., *Intravenous Bisphosphonate Therapy of Young Children With Osteogenesis Imperfecta: Skeletal Findings During Follow Up Throughout the Growing Years*. J Bone Miner Res, 2015. **30**(12): p. 2150-7.

Anexos

NORMAS DA REVISTA

Instructions for Authors

TYPES OF PAPERS

Papers may be submitted for the following sections:

Original articles Invited reviews Short communications Letters to the editor

It is the general policy of this journal not to accept case reports and pilot studies.

EDITORIAL PROCEDURE

If you have any questions please contact:

Prof. Dr. G. Schmalz University of Regensburg

Department of Conservative Dentistry and Periodontology Franz-Josef-Strauß-Allee 11 93053 Regensburg Germany

e-mail: gottfried.schmalz@klinik.uni-regensburg.de Tel.: +49 941 9446024, Fax: +49 941 9446025

Manuscript Submission

Submission of a manuscript implies: that the work described has not been published before; that it is not under consideration for

publication anywhere else; that its publication has been approved by all co-authors, if any, as well as by the responsible authorities – tacitly or explicitly – at the institute where the work has been carried out. The publisher will not be held legally responsible should there be any claims for compensation.

Permissions

Authors wishing to include figures, tables, or text passages that have already been published elsewhere are required to obtain permission from the copyright owner(s) for both the print and online format and to include evidence that such permission has been granted when submitting their papers. Any material received without such evidence will be assumed to originate from the authors.

Online Submission

Please follow the hyperlink “Submit online” on the right and upload all of your manuscript files following the instructions given on the screen.

Further Useful Information

please follow the link below

Further Useful Information

The Springer Author Academy is a set of comprehensive online training pages mainly geared towards first-time authors. At this point, more than 50 pages offer advice to authors on how to write and publish a journal article.

Springer Author Academy

TITLE PAGE

The title page should include:

The name(s) of the author(s) A concise and informative title

The affiliation(s) and address(es) of the author(s) The e-mail address, telephone and fax numbers of the corresponding author

Abstract

Please provide a structured abstract of 150 to 250 words which should be divided into the following sections:

Objectives (stating the main purposes and research question)

Materials and Methods Results Conclusions

Clinical Relevance These headings must appear in the abstract.

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).

Manuscripts with mathematical content can also be submitted in LaTeX.

LaTeX macro package (zip, 182 kB)

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.

Acknowledgments

Acknowledgments of people, grants, funds, etc. should be placed in a separate section on the title page. The names of funding organizations should be written in full.

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. Do not use footnotes or endnotes as a substitute for a reference list.

The entries in the list should be numbered consecutively.

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. doi: 10.1007/s00421-008-0955-8

Ideally, the names of all authors should be provided, but the usage of “et al” in long author lists will also be accepted:

Smith J, Jones M Jr, Houghton L et al (1999) Future of health

insurance. *N Engl J Med* 965:325–329

Article by DOI

Slifka MK, Whitton JL (2000) Clinical implications of dysregulated cytokine production. *J Mol Med*. doi: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.

For authors using EndNote, Springer provides an output style that supports the formatting of in- text citations and reference list.

EndNote style (zip, 2 kB)

Authors preparing their manuscript in LaTeX can use the bibtex file `sbasic.bst` which is included in Springer's LaTeX macro package.

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.

ARTWORK AND ILLUSTRATIONS GUIDELINES

Electronic Figure Submission

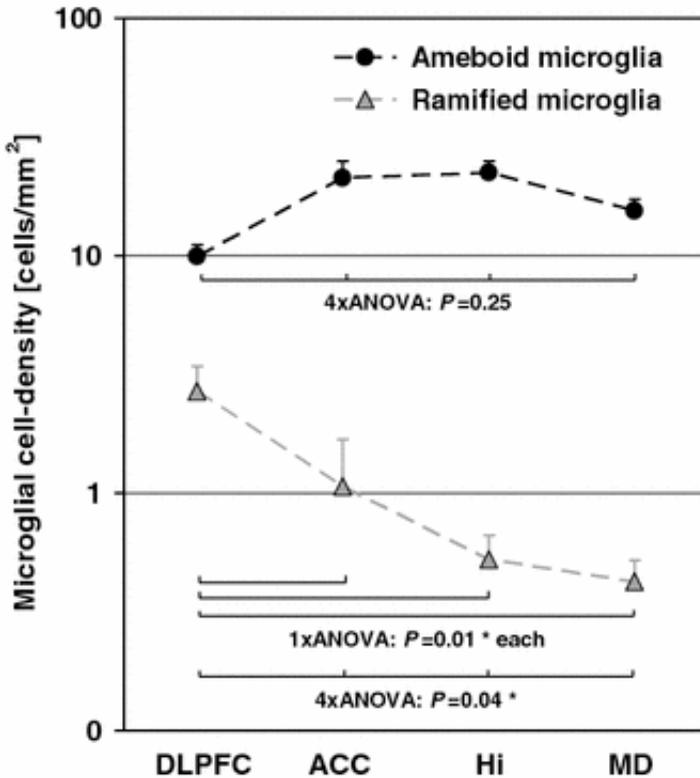
Supply all figures electronically. Indicate what graphics program was used to create the artwork.

For vector graphics, the preferred format is EPS; for halftones, please use TIFF format. MSOffice files are also acceptable.

Vector graphics containing fonts must have the fonts embedded in the files. Name your figure files with "Fig" and the figure

number, e.g., Fig1.eps.

Line Art



Definition: Black and white graphic with no shading.

Do not use faint lines and/or lettering and check that all lines and lettering within the figures are legible at final size.

All lines should be at least 0.1 mm (0.3 pt) wide.

Scanned line drawings and line drawings in bitmap format should have a minimum resolution of 1200 dpi.

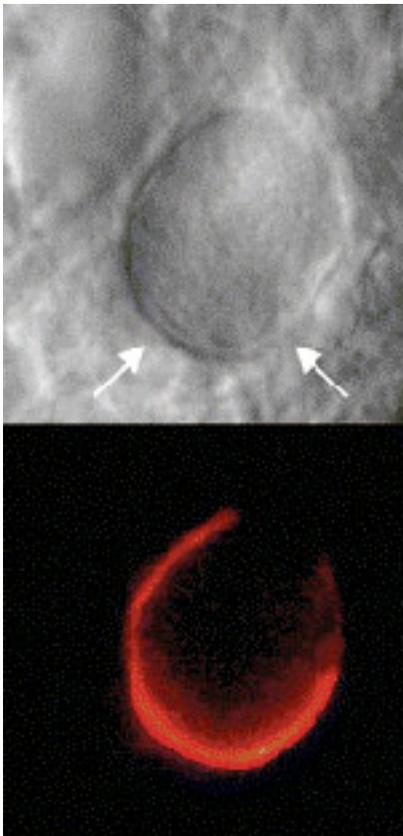
Vector graphics containing fonts must have the fonts embedded

in the files.

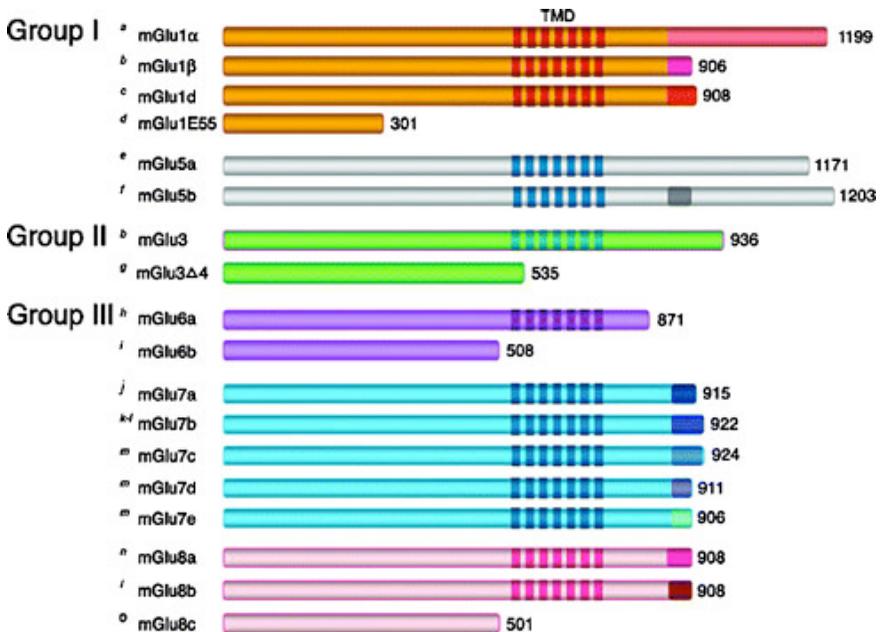
Halftone Art

Definition: Photographs, drawings, or paintings with fine shading, etc. If any magnification is used in the photographs, indicate this by using scale bars within the figures themselves.

Halftones should have a minimum resolution of 300 dpi.



Combination Art



Definition: a combination of halftone and line art, e.g., halftones containing line drawing, extensive lettering, color diagrams, etc. Combination artwork should have a minimum resolution of 600 dpi.

Color Art

Color art is free of charge for online publication. If black and white will be shown in the print version, make sure that the main information will still be visible. Many colors are not distinguishable from one another when converted to black and white. A simple way to check this is to make a xerographic copy to see if the necessary distinctions between the different colors are still apparent. If the figures will be printed in black and white, do not refer to color in the captions. Color illustrations should be submitted as RGB (8 bits per channel).

Figure Lettering

To add lettering, it is best to use Helvetica or Arial (sans serif fonts).

Keep lettering consistently sized throughout your final-sized artwork, usually about 2–3 mm (8–12 pt).

Variance of type size within an illustration should be minimal, e.g., do not use 8-pt type on an axis and 20-pt type for the axis label.

Avoid effects such as shading, outline letters, etc. Do not include titles or captions within your illustrations.

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 (Electronic Supplementary Material) 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

Figures should be submitted separately from the text, if possible. When preparing your figures, size figures to fit in the column width. For most journals the figures should be 39 mm, 84 mm, 129 mm, or 174 mm wide and not higher than 234 mm. For books and book-sized journals, the figures should be 80 mm or 122 mm wide and not higher than 198 mm.

Permissions

If you include figures that have already been published elsewhere, you must obtain permission from the copyright owner(s) for both the print and online format. Please be aware that some publishers do not grant electronic rights for free and that Springer will not be able to refund any costs that may have occurred to receive these permissions. In such cases, material from other sources should be used.

Accessibility

In order to give people of all abilities and disabilities access to the content of your figures, please make sure that

All figures have descriptive captions (blind users could then use a text-to-speech software or a text-to-Braille hardware) Patterns are

used instead of or in addition to colors for conveying information (colorblind users would then be able to distinguish the visual elements)

Any figure lettering has a contrast ratio of at least 4.5:1

ELECTRONIC SUPPLEMENTARY MATERIAL

Springer accepts electronic multimedia files (animations, movies, audio, etc.) and other supplementary files to be published online along with an article or a book chapter. This feature can add dimension to the author's article, as certain information cannot be printed or is more convenient in electronic form.

Submission

Supply all supplementary material in standard file formats. Please include in each file the following information: article title, journal name, author names; affiliation and e-mail address of the corresponding author. To accommodate user downloads, please keep in mind that larger-sized files may require very long download times and that some users may experience other problems during downloading.

Audio, Video, and Animations

Aspect ratio: 16:9 or 4:3 Maximum file size: 25 GB Minimum video duration: 1 sec Supported file formats: avi, wmv, mp4, mov, m2p, mp2, mpg, mpeg, flv, mxf, mts, m4v, 3gp

Text and Presentations

Submit your material in PDF format; .doc or .ppt files are not suitable for long-term viability. A collection of figures may also be combined in a PDF file.

Spreadsheets

Spreadsheets should be converted to PDF if no interaction with the data is intended. If the readers should be encouraged to make their own calculations, spreadsheets should be submitted as .xls files (MS Excel).

Specialized Formats

Specialized format such as .pdb (chemical), .wrl (VRML), .nb (Mathematica notebook), and .tex can also be supplied.

Collecting Multiple Files

It is possible to collect multiple files in a .zip or .gz file.

Numbering

If supplying any supplementary material, the text must make specific mention of the material as a citation, similar to that of figures and tables. Refer to the supplementary files as “Online Resource”, e.g., "... as shown in the animation (Online Resource 3)", "... additional data are given in Online Resource 4". Name the files consecutively, e.g. “ESM_3.mpg”, “ESM_4.pdf”.

Captions

For each supplementary material, please supply a concise caption describing the content of the file.

Processing of supplementary files

Electronic supplementary material will be published as received from the author

without any conversion, editing, or reformatting.

Accessibility

In order to give people of all abilities and disabilities access to the content of your supplementary files, please make sure that

The manuscript contains a descriptive caption for each supplementary material Video files do not contain anything that flashes more than three times per second (so that users prone to seizures caused by such effects are not put at risk)

DOES SPRINGER PROVIDE ENGLISH LANGUAGE SUPPORT?

Manuscripts that are accepted for publication will be checked by our copyeditors for spelling and formal style. This may not be sufficient if English is not your native language and substantial editing would be required. In that case, you may want to have your manuscript edited by a native speaker prior to submission. A clear and concise language will help editors and reviewers concentrate on the scientific content of your paper and thus smooth the peer review process.

The following editing service provides language editing for scientific articles in all areas Springer publishes in:

Edanz English editing for scientists

Use of an editing service is neither a requirement nor a guarantee of acceptance for publication. Please contact the editing service directly to make arrangements for editing and payment.

For Authors from China

Springer Springer

For Authors from Japan

· Edanz

For Authors from Korea

영어 논문 투고에 앞서 원어민에게 영문 교정을 받고자 하시는 분들에게 Edanz 회사를 소개해 드립니다. 서비스 내용, 가격 및

신청 방법 등□ 대한 □□□ 사항은 저희 Edanz Editing Global 웹□□□□ 참조해 주시면 감□□□□□□. Edanz Editing Global

ETHICAL RESPONSIBILITIES OF AUTHORS

This journal is committed to upholding the integrity of the scientific record. As a member of the Committee on Publication Ethics (COPE) the journal will follow the COPE guidelines on how to deal with potential acts of misconduct.

Authors should refrain from misrepresenting research results which could damage the trust in the journal, the professionalism of scientific authorship, and ultimately the entire scientific endeavour. Maintaining integrity of the research and its presentation can be achieved by following the rules of good scientific practice, which include:

The manuscript has not been submitted to more than one journal for simultaneous consideration.

The manuscript has not been published previously (partly or in full), unless the new work concerns an expansion of previous work (please provide transparency on the re-use of material to avoid the hint of text-recycling (“self-plagiarism”)).

A single study is not split up into several parts to increase the

quantity of submissions and submitted to various journals or to one journal over time (e.g. “salami-publishing”).

No data have been fabricated or manipulated (including images) to support your conclusions

No data, text, or theories by others are presented as if they were the author’s own (“plagiarism”). Proper acknowledgements to other works must be given (this includes material that is closely copied (near verbatim), summarized and/or paraphrased), quotation marks are used for verbatim copying of material, and permissions are secured for material that is copyrighted.

Important note: the journal may use software to screen for plagiarism.

Consent to submit has been received explicitly from all co-authors, as well as from the responsible authorities - tacitly or explicitly - at the institute/organization where the work has been carried out, **before** the work is submitted.

Authors whose names appear on the submission have contributed sufficiently to the scientific work and therefore share collective responsibility and accountability for the results.

In addition:

Changes of authorship or in the order of authors are not accepted **after** acceptance of a manuscript. Requesting to add or delete authors at revision stage, proof stage, or after publication is a serious matter and may be considered when justifiably warranted. Justification for changes in authorship must be compelling and may be considered only after receipt of written approval from all authors and a convincing, detailed explanation about the role/deletion of the new/deleted author. In case of changes at

revision stage, a letter must accompany the revised manuscript. In case of changes after acceptance or publication, the request and documentation must be sent via the Publisher to the Editor-in-Chief. In all cases, further documentation may be required to support your request. The decision on accepting the change rests with the Editor-in-Chief of the journal and may be turned down. Therefore authors are strongly advised to ensure the correct author group, corresponding author, and order of authors at submission.

Upon request authors should be prepared to send relevant documentation or data in order to verify the validity of the results. This could be in the form of raw data, samples, records, etc.

If there is a suspicion of misconduct, the journal will carry out an investigation following the COPE guidelines. If, after investigation, the allegation seems to raise valid concerns, the accused author will be contacted and given an opportunity to address the issue. If misconduct has been established beyond reasonable doubt, this may result in the Editor-in-Chief's implementation of the following measures, including, but not limited to:

If the article is still under consideration, it may be rejected and returned to the author. If the article has already been published online, depending on the nature and severity of the infraction, either an erratum will be placed with the article or in severe cases complete retraction of the article will occur. The reason must be given in the published erratum or retraction note.

The author's institution may be informed.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

To ensure objectivity and transparency in research and to ensure that accepted principles of ethical and professional conduct have

been followed, authors should include information regarding sources of funding, potential conflicts of interest (financial or non-financial), informed consent if the research involved human participants, and a statement on welfare of animals if the research involved animals.

Authors should include the following statements (if applicable) in a separate section entitled “Compliance with Ethical Standards” when submitting a paper:

Disclosure of potential conflicts of interest
Research involving Human Participants and/or Animals
Informed consent

Please note that standards could vary slightly per journal dependent on their peer review policies (i.e. single or double blind peer review) as well as per journal subject discipline. Before submitting your article check the instructions following this section carefully.

The corresponding author should be prepared to collect documentation of compliance with ethical standards and send if requested during peer review or after publication.

The Editors reserve the right to reject manuscripts that do not comply with the above-mentioned guidelines. The author will be held responsible for false statements or failure to fulfill the above-mentioned guidelines.

DISCLOSURE OF POTENTIAL CONFLICTS OF INTEREST

Authors must disclose all relationships or interests that could have direct or potential influence or impart bias on the work. Although an author may not feel there is any conflict, disclosure of relationships and interests provides a more complete and transparent process, leading to an accurate and objective

assessment of the work. Awareness of a real or perceived conflicts of interest is a perspective to which the readers are entitled. This is not meant to imply that a financial relationship with an organization that sponsored the research or compensation received for consultancy work is inappropriate. Examples of potential conflicts of interests **that are directly or indirectly related to the research** may include but are not limited to the following:

Research grants from funding agencies (please give the research funder and the grant number)

Honoraria for speaking at symposia Financial support for attending symposia

Financial support for educational programs

Employment or consultation

Support from a project sponsor

Position on advisory board or board of directors or other type of management relationships

Multiple affiliations Financial relationships, for example equity ownership or investment interest Intellectual property rights (e.g. patents, copyrights and royalties from such rights) Holdings of spouse and/or children that may have financial interest in the work

In addition, interests that go beyond financial interests and compensation (non-financial interests) that may be important to readers should be disclosed. These may include but are not limited to personal relationships or competing interests directly or indirectly tied to this research, or professional interests or

personal beliefs that may influence your research.

The corresponding author collects the conflict of interest disclosure forms from all authors. In author collaborations where formal agreements for representation allow it, it is sufficient for the corresponding author to sign the disclosure form on behalf of all authors. Examples of forms can be found

here:

The corresponding author will include a summary statement in the text of the manuscript in a separate section before the reference list, that reflects what is recorded in the potential conflict of interest disclosure form(s).

Please make sure to submit all Conflict of Interest disclosure forms together with the manuscript.

See below examples of disclosures: **Funding:** This study was funded by X (grant number X).

Conflict of Interest: Author A has received research grants from Company A. Author B has received a speaker honorarium from Company X and owns stock in Company Y. Author C is a member of committee Z.

If no conflict exists, the authors should state: Conflict of Interest: The authors declare that they have no conflict of interest.

RESEARCH INVOLVING HUMAN PARTICIPANTS AND/OR ANIMALS

1) Statement of human rights

When reporting studies that involve human participants, authors should include a statement that the studies have been approved

by the appropriate institutional and/or national research ethics committee and have been 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 the independent ethics committee or institutional review board explicitly approved the doubtful aspects of the study.

The following statements should be included in the text before the References section:

Ethical approval: “All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.”

For retrospective studies, please add the following sentence: “For this type of study formal consent is not required.”

2) Statement on the welfare of animals

The welfare of animals used for research must be respected. When reporting experiments on animals, authors should indicate whether the international, national, and/or institutional guidelines for the care and use of animals have been followed, and that the studies have been approved by a research ethics committee at the institution or practice at which the studies were conducted (where such a committee exists).

For studies with animals, the following statement should be

included in the text before the References section:

Ethical approval: “All applicable international, national, and/or institutional guidelines for the care and use of animals were followed.”

If applicable (where such a committee exists): “All procedures performed in studies involving animals were in accordance with the ethical standards of the institution or practice at which the studies were conducted.”

If articles do not contain studies with human participants or animals by any of the authors, please select one of the following statements:

“This article does not contain any studies with human participants performed by any of the authors.”

“This article does not contain any studies with animals performed by any of the authors.”

“This article does not contain any studies with human participants or animals performed by any of the authors.”

INFORMED CONSENT

All individuals have individual rights that are not to be infringed. Individual participants in studies have, for example, the right to decide what happens to the (identifiable) personal data gathered, to what they have said during a study or an interview, as well as to any photograph that was taken. Hence it is important that all participants gave their informed consent in writing prior to inclusion in the study. Identifying details (names, dates of birth, identity numbers and other information) of the participants that were studied should not be published in written descriptions,

photographs, and genetic profiles unless the information is essential for scientific purposes and the participant (or parent or guardian if the participant is incapable) gave written informed consent for publication. Complete anonymity is difficult to achieve in some cases, and informed consent should be obtained if there is any doubt. For example, masking the eye region in photographs of participants is inadequate protection of anonymity. If identifying characteristics are altered to protect anonymity, such as in genetic profiles, authors should provide assurance that alterations do not distort scientific meaning.

The following statement should be included:

Informed consent: “Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.”

If identifying information about participants is available in the article, the following statement

should be included:

“Additional informed consent was obtained from all individual participants for whom identifying information is included in this article.”

AFTER ACCEPTANCE

Upon acceptance of your article you will receive a link to the special Author Query Application at Springer’s web page where you can sign the Copyright Transfer Statement online and indicate whether you wish to order OpenChoice and offprints.

Once the Author Query Application has been completed, your article will be processed and you will receive the proofs.

Open Choice

In addition to the normal publication process (whereby an article is submitted to the journal and access to that article is granted to customers who have purchased a subscription), Springer now provides an alternative publishing option: Springer Open Choice. A Springer Open Choice article receives all the benefits of a regular subscription-based article, but in addition is made available publicly through Springer's online platform SpringerLink.

Springer Open Choice

Copyright transfer

Authors will be asked to transfer copyright of the article to the Publisher (or grant the Publisher exclusive publication and dissemination rights). This will ensure the widest possible protection and dissemination of information under copyright laws.

Open Choice articles do not require transfer of copyright as the copyright remains with the author. In opting for open access, the author(s) agree to publish the article under the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License

Offprints

Offprints can be ordered by the corresponding author.

Color illustrations

Publication of color illustrations is free of charge.

Proof reading

The purpose of the proof is to check for typesetting or conversion errors and the completeness and accuracy of the text, tables and figures. Substantial changes in content, e.g., new results, corrected values, title and authorship, are not allowed without the approval of the Editor.

After online publication, further changes can only be made in the form of an Erratum, which will be hyperlinked to the article.

Online First

The article will be published online after receipt of the corrected proofs. This is the official first publication citable with the DOI. After release of the printed version, the paper can also be cited by issue and page numbers.