

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
Faculdade de Ciências da Saúde
Departamento de Odontologia



Trabalho de Conclusão de Curso

Análise dos efeitos do tratamento com pamidronato dissódico no desenvolvimento dentário de pacientes com Osteogênese Imperfeita

Isabella Cabral Noronha

Brasília, janeiro de 2024

Isabella Cabral Noronha

Análise dos efeitos do tratamento com pamidronato dissódico no desenvolvimento dentário de pacientes com Osteogênese Imperfeita

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

Orientadora: Profa. Dra. Ana Carolina Acevedo Poppe

Coorientadora: Prof. Dra. Lilian Marly de Paula

Brasília, 2024

*Dedico este trabalho a todos os indivíduos com doenças raras,
especialmente àqueles que enfrentam bravamente
a Osteogênese Imperfeita.*

“Raro é ser muitos. Raro é ser forte. Raro é ter orgulho disso”
(Lema do Dia Mundial das Doenças Raras)

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Heder e Vera Lúcia, que nunca me deixaram faltar nem mesmo o supérfluo e sempre foram meus maiores apoiadores. *“Se tenho as mãos macias, eu devo tudo a meus pais, que tiveram as mãos calejadas no tempo que longe vai”*. Sem vocês, eu nada seria.

Aos meus irmãos, Hugo e Hevelyn, e à minha cunhada, Evillyn, que sempre estiveram ao meu lado e acreditaram no meu potencial mais do que eu mesma. Obrigada por todo apoio e incentivo ao longo dessa jornada.

À minha melhor amiga, Maria Clara, que está comigo há tanto tempo que já é família. Ninguém nessa vida me entende como você. Obrigada por ser conselheira, amiga, companheira e ouvinte. Que continuemos juntas em todas as fases de nossas vidas.

À minha namorada, Luiza. Obrigada por ser tão compreensiva e parceira. Queria que todos pudessem ter a oportunidade de conhecer alguém com o coração tão bondoso quanto o seu.

Aos meus amigos da escola, Hanna, Thaís, Giovana, Elise, Lucas e Daniel. Ter vocês em minha vida há tantos anos é reconfortante. Sei que torcem muito pelo meu sucesso, e eu também torço todos os dias pelo de vocês.

À minha amiga de turma – e que agora levo como amiga de vida –, Mariana. Obrigada por cuidar de mim e da Nath, ser a melhor conselheira, levar os melhores lanches e pelas risadas diárias. Obrigada por dividir comigo o amor pela ciência e ser minha incentivadora. Torço muito por você e estarei sempre aqui.

À minha dupla de clínicas e amiga de vida, Nathália. Foi um prazer ter dividido listas de material e boxes de atendimento com você por todos esses anos, além de todas as festas universitárias, macarrões, estágios e rolês ao seu lado. Qualquer trabalho simples vira de dupla com você. Obrigada por torcer por mim; saiba que também torço muito por você. Sei que você vai ser uma profissional brilhante, onde quer que seja.

Às minhas amigas de 79, Amanda, Ana Clara, Rafaela e Sara, que dividiram essa jornada comigo. Obrigada pelas risadas, pelo apoio e pela companhia. Que

continuemos juntas ao longo de nossas carreiras! Torço muito por vocês e sei que serão as melhores profissionais nas especialidades que escolherem seguir.

À minha psicóloga, Géssika, que me mostrou a importância da psicoterapia e me auxilia, todos os dias, a desfazer os nós da minha própria mente. Sua atuação foi e é essencial.

À minha orientadora, Prof.^a Dr.^a Ana Carolina, exemplo de mulher, mãe e pesquisadora, que me acolheu como filha desde meu quarto semestre de graduação e fez com que a minha experiência na Odontologia fosse totalmente transformada. Espero um dia ser uma pesquisadora tão brilhante quanto a senhora.

À minha coorientadora, Prof.^a Dr.^a Lilian, que contribuiu imensamente para a realização das minhas iniciações científicas e sempre me aconselhou com toda paciência e dedicação do mundo.

À Dr.^a Yorindel Juliana Cardozo-Amaya, que foi minha parceira de pesquisa durante seu período de doutorado. Ju, sem você eu não teria conseguido. Obrigada pelo apoio e por todos os ensinamentos.

Ao grupo de pesquisa de Atenção Odontológica a Pacientes com Doenças Raras, por terem me recebido de braços abertos e por compartilharem comigo o amor e a dedicação à produção científica.

Ao Programa de Iniciação Científica da Universidade de Brasília e à Fundação de Apoio à Pesquisa do Distrito Federal, por fomentar a produção científica nacional e por terem fornecido apoio financeiro aos meus projetos de iniciação científica. Agradeço imensamente pela oportunidade de ingressar no meio científico.

Por fim, mas não menos importante, agradeço à Universidade de Brasília. Nem nos meus melhores sonhos imaginei estudar na 8ª melhor universidade do país e receber educação pública, gratuita e de qualidade. Apesar das adversidades, que existiram e foram várias, não troco essa experiência por nenhuma outra. Saio da graduação apaixonada pela UnB e não vejo a hora de retornar.

A todos e todas, o meu muito obrigada!

“Too late for second-guessing

Too late to go back to sleep

It's time to trust my instincts

Close my eyes and leap

It's time to try

Defying gravity”.

Wicked The Musical

RESUMO

Introdução: A Osteogênese Imperfeita (OI) compreende um grupo de displasias esqueléticas raras que afetam o tecido conjuntivo. A OI está associada principalmente à fragilidade esquelética e baixa massa óssea dos afetados e conta com manifestações tanto esqueléticas como extra esqueléticas, podendo compreender deformidades esqueléticas, deficiências no crescimento e suscetibilidade a fraturas, o que leva a doença a receber popularmente o nome de “doença dos ossos de vidro”. Pode apresentar manifestações orais, sendo a dentinogênese imperfeita (DI) a mais comum delas, mas estudos recentes reportaram que uma maior frequência de anomalias dentárias, como agenesia dentária, taurodontia, impacção dentária e retenção prolongada ocorre em pacientes com OI. A maioria dos indivíduos acometidos pela doença (85-90%) apresenta padrão de herança autossômica dominante com variantes causativas nos genes *COL1A1* e *COL1A2*. **Objetivo:** Avaliar a prevalência de anomalias dentárias como DI, agenesia dentária, taurodontia e anomalias de erupção em pacientes com OI, e verificar se há relação entre a ocorrência de anomalias dentárias e o uso de terapia com pamidronato de sódio nesses indivíduos. **Método:** Análise de radiografias panorâmicas realizada para avaliar a frequência de anomalias dentárias (DI, agenesia dentária, anomalias eruptivas e taurodontia) em 69 indivíduos com OI acompanhados no Centro de Atenção Odontológica a Pacientes com Doenças Raras e em 207 indivíduos sem OI, pareados por sexo e idade (n=276). Também foi realizada análise retrospectiva longitudinal relacionada ao início e da duração do tratamento com base nos prontuários médicos dos pacientes. Estes foram divididos em grupos de acordo com a idade no início da terapia (grupos AGE) e duração do tratamento (grupos TT). A análise estatística foi realizada usando testes qui-quadrado para comparações entre grupos. **Resultado:** A frequência de agenesia dentária foi significativamente maior em pacientes com OI ($p=0,009$) quando comparados ao grupo sem OI, inclusive ao incluir terceiros molares na análise. Não foi observada diferença estatística na frequência de taurodontia entre os grupos, no entanto, o número de dentes com taurodontia foi significativamente maior na amostra de OI ($p=0,045$). Também não foi observada diferença estatística em anomalias eruptivas. Ao analisar o impacto do tratamento com pamidronato na agenesia dentária, nenhuma diferença significativa foi demonstrada ao analisar o início e a duração do tratamento isoladamente. Também não houve diferença significativa quando foi realizada análise dicotômica do tratamento com pamidronato (<2 anos, >2 anos). Quando analisados juntos o início (AGE) e a duração do tratamento (TT), também não foi encontrada diferença significativa entre grupos. **Conclusão:** Das manifestações dentárias analisadas, a agenesia dentária foi a única com frequência significativamente maior em pacientes OI quando comparada a indivíduos sem OI. Além disso, o tratamento com pamidronato de sódio não parece afetar a ocorrência de agenesia dentária na amostra estudada. Mais estudos são necessários para dar suporte adicional aos nossos resultados.

Palavras-chave: agenesia dentária; dentinogênese imperfeita; osteogênese imperfeita; pamidronato;

ABSTRACT

Introduction: Osteogenesis Imperfecta (OI) comprehends a group of rare skeletal dysplasias affecting connective tissue. OI is primarily associated with skeletal fragility and low bone mass, with manifestations that may be both skeletal and extra-skeletal. These include skeletal deformities, growth deficiencies, and susceptibility to fractures, which has led to the disease being commonly referred to as the “glass bone disease.” It may also present oral manifestations, with Dentinogenesis Imperfecta (DI) being the most common. However, recent studies have reported a higher prevalence of dental anomalies such as dental agenesis, taurodontism, dental impaction, and prolonged retention in patients with OI. Most affected individuals (85–90%) exhibit an autosomal dominant inheritance pattern with causative variants in the *COL1A1* and *COL1A2* genes. **Objective:** To assess the prevalence of dental anomalies, such as DI, dental agenesis, taurodontism, and eruption anomalies, in patients with OI, and to investigate whether there is a relationship between the occurrence of dental anomalies and the use of sodium pamidronate therapy in these individuals. **Methods:** A panoramic radiograph analysis was conducted to evaluate the frequency of dental anomalies (DI, dental agenesis, eruption anomalies, and taurodontism) in 69 individuals with OI followed at the Dental Care Center for Patients with Rare Diseases and in 207 individuals without OI, matched by sex and age (n=276). A retrospective longitudinal analysis was also performed concerning the onset and duration of treatment based on patients’ medical records. Patients were divided into groups according to their age at the start of therapy (AGE groups) and treatment duration (TT groups). Statistical analysis was conducted using chi-square tests to compare groups. **Results:** The frequency of dental agenesis was significantly higher in patients with OI ($p=0.009$) compared to the non-OI group, including third molars in the analysis. No significant difference was observed in the frequency of taurodontism between groups; however, the number of teeth with taurodontism was significantly higher in the OI sample ($p=0.045$). No statistical difference was observed in eruption anomalies. Regarding the impact of pamidronate therapy on dental agenesis, no significant differences were found when analyzing the treatment onset and duration separately. Additionally, no significant differences were observed in a dichotomous analysis of pamidronate treatment (<2 years, >2 years). When treatment onset (AGE) and duration (TT) were analyzed together, no significant differences were found between groups. **Conclusion:** Among the dental manifestations analyzed, dental agenesis was the only one with a significantly higher frequency in OI patients compared to individuals without OI. Furthermore, sodium pamidronate therapy does not appear to influence the occurrence of dental agenesis in the studied sample. Further studies are needed to provide additional support for our findings.

Keywords: tooth abnormalities; dentinogenesis imperfecta; osteogenesis imperfecta; pamidronate;

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO DA LITERATURA	3
2.1 OSTEOGÊNESE IMPERFEITA	3
2.2 MANIFESTAÇÕES ORAIS RELACIONADAS À OI	9
2.3 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA OSTEOGÊNESE IMPERFEITA	11
3 METODOLOGIA	13
3.1 SELEÇÃO DA AMOSTRA	13
3.2 ANÁLISE RADIOGRÁFICA	14
3.3 AVALIAÇÃO DA TERAPIA COM BISFOSFONATOS	16
3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA	17
4 RESULTADOS	18
5 DISCUSSÃO	24
6 CONCLUSÃO	28
REFERÊNCIAS	29
ANEXOS	36

1 INTRODUÇÃO

A Osteogênese Imperfeita (OI) pode ser definida como um grupo heterogêneo de distúrbios de origem genética que afetam o tecido conjuntivo. É considerada uma doença rara e seus dados epidemiológicos ainda são mal definidos, visto que, em alguns casos, suas manifestações podem ser tão leves a ponto de serem subnotificadas. Mesmo assim, estudos sugerem que a incidência de formas de OI reconhecíveis ao nascimento é de 1:10-20.000 e que sua prevalência seja entre 0,3 e 1 caso a cada 10.000 nascimentos [1–3]. O quadro clínico da OI varia entre os indivíduos afetados, podendo compreender deformidades esqueléticas, deficiências no crescimento e suscetibilidade a fraturas, o que leva a OI a receber popularmente o nome de “doença dos ossos de vidro”. Além disso, manifestações extra esqueléticas também podem estar presentes, como frouxidão ligamentar, fraqueza muscular e manifestações orais, como a dentinogênese imperfeita (DI) [2].

A maioria dos indivíduos acometidos pela doença (85-90%) apresenta um padrão de herança autossômica dominante, relacionado a variantes nos genes *COL1A1* e *COL1A2*, que codificam, respectivamente, as cadeias $\alpha 1$ e $\alpha 2$ do colágeno tipo I, a proteína mais abundante na matriz extracelular dos ossos [2,4]. Com o passar dos anos e a consequente evolução das metodologias de sequenciamento genético, diversos outros genes foram relacionados à etiologia da OI. Os demais casos da doença (10-15%) podem ser relacionados a pelo menos outros 25 genes, de acordo com a base de dados *Leiden Open Variation Database - LOVD* (<https://www.lovd.nl/>). Eles apresentam padrões de herança autossômica recessiva, dominante ou ligada ao X, e estão relacionados a outros genes que codificam proteínas que participam da fisiologia óssea, em especial do processamento e formação de ligações cruzadas (crosslinking) do Colágeno tipo I, bem como à diferenciação ou função dos osteoblastos [2].

O tratamento da OI deve ser conduzido por equipe multidisciplinar, sempre baseado na prevenção de fraturas, no controle da dor e na melhora da qualidade de vida. Os bisfosfonatos, medicamentos da categoria dos antirreabsortivos, interferem no metabolismo dos osteoclastos – células responsáveis por realizar a reabsorção e o *turnover* ósseo – e inibem suas funções, sendo o pamidronato um agente antirreabsortivo amplamente utilizado em casos de OI. Dessa forma, a quantidade de

mineral disponível no tecido ósseo dos pacientes aumenta, há declínio das dores crônicas e aumento da mobilidade e da tonicidade muscular [5].

Em 19 de dezembro de 2001, a partir da Portaria nº 2.305/GM, o Ministério da Saúde incluiu a Fundação Universidade de Brasília/Hospital Universitário de Brasília (FUB/HUB) como um dos Centros Nacionais de Referência para o tratamento medicamentoso da Osteogênese Imperfeita com o pamidronato dissódico [6]. Os pacientes recebem, ainda, acompanhamento na unidade de endocrinologia pediátrica e em casos graves e moderados, desde muito cedo, realizam o protocolo de infusão intravenosa de pamidronato para controle da doença. Em geral, os pacientes são encaminhados para a Unidade de Saúde Bucal para acompanhamento odontológico durante a internação. Desde 2002, mais de 144 pacientes com OI são acompanhados no Projeto de Extensão “Atenção Odontológica a Pacientes com Doenças Raras”, na Unidade de Saúde Bucal do Hospital Universitário de Brasília (HUB), no qual é feita a caracterização das manifestações orais e craniofaciais, além de seu acompanhamento odontológico de prevenção e tratamento.

Compreender melhor a ocorrência de defeitos de desenvolvimento dentário associados à Osteogênese Imperfeita, bem como o efeito do medicamento no desenvolvimento dentário, permitirá melhor caracterização das manifestações orais e dentárias da doença, além de auxiliar e aprimorar seu diagnóstico e manejo clínico, o que reflete em melhorias tanto ao bem-estar quanto à qualidade de vida do paciente com OI. Dessa forma, os objetivos deste estudo são avaliar a prevalência de anomalias dentárias como dentinogênese imperfeita, agenesia dentária, taurodontia e anomalias de erupção por meio de análise radiográfica de pacientes com OI acompanhados no Centro de Atenção Odontológica a Pacientes com Doenças Raras (HUB/UnB), e verificar o impacto do tratamento com pamidronato no desenvolvimento dentário de indivíduos com Osteogênese Imperfeita.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 OSTEOGÊNESE IMPERFEITA

A Osteogênese Imperfeita (OI) compreende um grupo de displasias esqueléticas raras que acometem o tecido conjuntivo, estando relacionada principalmente à fragilidade esquelética e à baixa massa óssea dos indivíduos [2]. Clinicamente, a OI apresenta fenótipos extremamente variáveis entre os afetados, oscilando desde formas leves e com poucas fraturas durante a vida, até formas perinatais letais com fraturas intrauterinas [3,5]. A OI possui dados epidemiológicos ainda pouco definidos, devido, em parte, à subnotificação de casos com manifestações clínicas leves. Apesar disso, estudos apontam que a incidência de formas clinicamente detectáveis ao nascimento é de 1:10-20.000 nascimentos, enquanto a prevalência estimada é de 0,3-1 caso a cada 10.000 nascimentos [2,3,7].

As principais manifestações esqueléticas da OI compreendem fragilidade, deformidades ósseas, escoliose, deficiências no crescimento, densidade mineral óssea reduzida e maior suscetibilidade a fraturas. Manifestações extra esqueléticas também podem ser encontradas em indivíduos com Osteogênese Imperfeita, como esclera azulada, frouxidão ligamentar, fraqueza muscular, deficiência auditiva, presença de ossos *wormianos* e comprometimento pulmonar, nervoso e cardiovascular, além da dentinogênese imperfeita, principal manifestação oral associada [2,5,8]. Algumas outras anomalias dentárias, como retenção prolongada, agenesia dentária, taurodontia e erupção ectópica são frequentemente relatadas em pacientes com OI [9–13]. No entanto, até o momento, não foi estabelecida uma correlação genótipo-fenótipo consistente que esclareça a ocorrência dessas anomalias e sua associação com a doença.

Alterações craniofaciais também podem ser observadas dentro das manifestações clínicas da OI. O crescimento dos ossos faciais é, na maioria dos casos moderados e severos, diretamente afetado pela doença, fazendo os indivíduos síndromicos apresentarem face triangular, hipoplasia do terço médio da face, osso frontal proeminente, circunferência cefálica aumentada e malformações nos ossos do complexo estomatognático [14]. Más-oclusões também são comuns, e costumam apresentar maior prevalência de classe III de Angle, mordida cruzada anterior e/ou posterior e mordida aberta anterior [9].

A dentinogênese imperfeita (DI) é a manifestação oral mais comum da OI. Ela pode ser definida como uma desordem hereditária na mineralização da dentina que afeta tanto a dentição decídua quanto a permanente com graus de severidade variáveis [15]. Apresenta-se clinicamente como dentes decíduos ou permanentes com coloração acinzentada, marrom-azulada e/ou amarelada, além de esmalte friável e perda de estrutura devido à atrição. Radiograficamente, pode-se notar encurtamento das raízes, constrição cervical, coroas bulbosas e câmaras pulpares obliteradas antes mesmo da erupção dentária [9,13]. Sua prevalência varia dentre os indivíduos afetados com OI, sendo mais comum em casos de OI tipo III e IV [8,10]

Em 1979, Silience e colaboradores propuseram a primeira classificação dos fenótipos da OI de acordo com a severidade da doença, o que pode ser verificado no **Quadro 1**. Os indivíduos síndrômicos foram divididos em 4 tipos, levando em consideração as manifestações clínicas e características radiográficas da doença [2,16]: a OI tipo I foi considerada leve, a tipo II perinatal letal, a tipo III severa e a tipo IV moderada.

Quadro 1 - Classificação da Osteogênese Imperfeita proposta por Silience et al. (1979).

Tipo	Gravidade	Características clínicas
I	Leve	Fragilidade óssea baixa, esclera azulada, perda auditiva, estatura normal ou próxima ao normal, dentinogênese imperfeita pode estar presente.
II	Perinatal letal	Tecido conjuntivo extremamente frágil, fraturas intrauterinas, múltiplas fraturas nas costelas e em ossos longos, pouca mineralização da calvária.
III	Severa (progressivamente deformante)	Fragilidade óssea severa, grande número de fraturas ao longo da vida, baixa estatura notável, esclera azulada/acinzentada, dentinogênese imperfeita presente na maioria dos casos, escoliose, face triangular.
IV	Moderada	Fragilidade óssea moderada, número moderado de fraturas durante a vida, esclera acinzentada ou normal, dentinogênese imperfeita pode ou não estar presente.

Adaptado de Silience et al. (1979)

Glorieux e colaboradores, em 2000, propuseram um novo subtipo de OI à classificação de Sillence, o tipo V, caracterizado exclusivamente pela formação de calo hipertrófico ao redor das fraturas. Em 2019, a Nosologia de Desordens Esqueléticas Genéticas adicionou esse subtipo à classificação da doença [17,18].

A OI é causada em 85-90% dos casos por variantes causativas autossômicas dominantes nos genes *COL1A1* e *COL1A2*, que codificam as cadeias $\alpha 1$ e $\alpha 2$ do colágeno tipo I, principal componente da matriz extracelular do tecido ósseo e dentário [2,10]. Os 15-10% dos casos restantes estão relacionados a variantes causativas recessivas, dominantes ou ligadas ao X em diversos outros genes, estando estes associados a funções importantes relacionadas à fisiologia óssea, como mineralização, modificações pós-traducionais anormais do colágeno, eventos de processamento e *crosslinking* e alteração na diferenciação e função de osteoblastos [4]. Ao longo dos anos e a partir dos avanços nos estudos moleculares, novos genes foram associados ao desenvolvimento da Osteogênese Imperfeita. Nesse contexto, foi proposta outra classificação, considerando agora as bases moleculares da doença, como complemento à divisão inicial sugerida por Sillence [2]. Nessa abordagem, os quatro subtipos iniciais da OI estão relacionados a variantes patogênicas nos genes *COL1A1* e *COL1A2*, enquanto subtipos adicionais foram incorporados à medida que outros genes foram associados à etiologia da doença. Até o momento, 22 subtipos de OI estão descritos na base de dados *Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM)* [3,4,10].

A revisão de 2023 da *Nosology of Genetic Skeletal Disorders* introduziu um novo sistema de classificação para a OI, em que a apresentação fenotípica da doença é relacionada ao respectivo gene afetado. Essa abordagem integra a classificação clínica proposta por Sillence com as classificações genéticas mais recentes da OI, oferecendo um modelo mais abrangente e atualizado, que pode ser verificado no **Quadro 2** [19].

Quadro 2 - Classificação e nomenclatura da Osteogênese Imperfeita de acordo com Unger et al, 2023 e OMIM.

Classificação	Modo de herança	Gene	Tipo OI de acordo com Sillence (1979)	Classificação OMIM
OI relacionada ao COL1A1	AD	<i>COL1A1</i>	Tipo I, II, III, IV	*166200;*166210; *259420; *166220
OI relacionada ao COL1A2	AD	<i>COL1A2</i>	Tipo I, II, III, IV	*166200;*166210; *259420; *166220
OI relacionada a IFITM5	AD	<i>IFITM5</i>	Tipo III, IV	OI tipo V; #610967
OI relacionada a SERPINF1	AR	<i>SERPINF1</i>	Tipo III	OI tipo VI; #613982
OI relacionada a CRTAP	AR	<i>CRTAP</i>	Tipo II, III	OI tipo VII; #610682;
OI relacionada a P3H1	AR	<i>P3H1</i>	Tipo II, III	OI tipo VIII; #610915
OI relacionada a PPIB	AR	<i>PPIB</i>	Tipo II, III, IV	OI tipo IX; #259440
OI relacionada a SERPINH1	AR	<i>SERPINH1</i>	Tipo III	OI tipo X; #613848

Classificação	Modo de herança	Gene	Tipo OI de acordo com Sillence (1979)	Classificação OMIM
OI relacionada a <i>FKBP10</i>	AR	<i>FKBP10</i>	Tipo III, IV	OI tipo XI; #610968
OI relacionada a <i>SP7</i>	AR	<i>SP7</i>	Tipo IV	OI tipo XII; #610968
OI relacionada a <i>BMP1</i>	AR	<i>BMP1</i>	Tipo III	OI tipo XIII; #615220
OI relacionada a <i>TEM38B</i>	AR	<i>TEM38B</i>	Tipo III	OI tipo XIV; #615066
OI relacionada a <i>WNT1</i>	AR	<i>WNT1</i>	Tipo III	OI tipo XV; #615220
OI relacionada a <i>CREB3L1</i>	AR	<i>CREB3L1</i>	Tipo III	OI tipo XVI; #616229
OI relacionada a <i>SPARC</i>	AR	<i>SPARC</i>	Tipo III	OI tipo XVII; #616507
OI relacionada a <i>TENT5A</i>	AR	<i>TENT5A</i>	Tipo III	OI tipo XVIII; #617952
OI relacionada a <i>MBTPS2</i>	XLR	<i>MBTPS2</i>	Tipo III	OI tipo XIX; #617952

Classificação	Modo de herança	Gene	Tipo OI de acordo com Sillence (1979)	Classificação OMIM
OI relacionada a <i>TENT5A</i>	AR	<i>MESD</i>	Tipo III	OI tipo XX; #618644
OI relacionada a <i>KDEL2</i>	AR	<i>KDEL2</i>	Tipo III	OI tipo XXI; #619131
OI relacionada a <i>CCD134</i>	AR	<i>CCD134</i>	Tipo III	OI tipo XXII

Adaptado de Unger (2023) e OMIM (2024). OI: Osteogênese Imperfeita; AD: autossômico dominante; AR: autossômico recessivo; XLR: ligada ao cromossomo X recessiva.

O manejo clínico da Osteogênese Imperfeita é fundamentado na prevenção de fraturas, redução da dor e melhoria da qualidade de vida dos pacientes. Do ponto de vista odontológico, é importante atuar na preservação dos dentes afetados, prevenção da doença cárie e de fraturas, correção e prevenção de má-oclusões [5]. O indivíduo síndrômico deve ser acompanhado por uma equipe multidisciplinar composta, principalmente, por endocrinologistas, geneticistas, ortopedistas, cirurgiões-dentistas, enfermeiros, fisioterapeutas e terapeutas ocupacionais, e seu tratamento deve ser personalizado de acordo com a severidade da OI e com as manifestações clínicas que apresenta [20,21]. Em alguns casos, as fraturas são tão severas e frequentes que a intervenção cirúrgico-ortopédica se faz necessária, e há a instalação de órteses intramedulares no interior dos ossos longos como forma de fornecer estabilização e suporte adicional. A fisioterapia e a terapia ocupacional também são fundamentais para a reabilitação desses pacientes, de forma a melhorar a mobilidade, reduzir o nível de dor e adaptar o indivíduo à sociedade [20,22].

Atualmente, o padrão de referência para o tratamento farmacológico da OI é a infusão intravenosa de pamidronato, um agente antirreabsortivo da classe dos bisfosfonatos. Esse medicamento age inibindo o mecanismo de reabsorção e *turnover* ósseos, de forma a promover o aumento de densidade e mineralização ósseas [23–

25]. Na Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Hospital Universitário de Brasília, pacientes com OI recebem as infusões intravenosas de pamidronato em ciclos de três dias consecutivos, com a dosagem e o intervalo entre os ciclos ajustados conforme a idade de cada paciente. Crianças menores de 2 anos recebem 1.5 mg/kg/ciclo de pamidronato a cada 2 meses; crianças entre 2 e 3 anos recebem 2.25 mg/kg/ciclo a cada 3 meses; e crianças com 3 anos ou mais recebem 3.0 mg/kg/ciclo a cada 4 meses. Após 4 anos de tratamento, os pacientes entram em regime de meia dose até o término de seu crescimento.

2.2 MANIFESTAÇÕES ORAIS RELACIONADAS À OI

A Osteogênese Imperfeita afeta, principalmente, o colágeno tipo I. Alterações quantitativas ou qualitativas nessa proteína podem ocasionar alterações em quaisquer tecidos que contenham colágeno tipo I em sua composição, incluindo o tecido dentário [2,12]. A dentinogênese imperfeita (DI) é a única manifestação oral formalmente descrita como parte do espectro fenotípico da Osteogênese Imperfeita. Entretanto, inúmeros estudos dos últimos anos relatam a ocorrência de outras anomalias dentárias, como retenção prolongada, agenesia dentária, taurodontia e erupção ectópica em indivíduos com OI. [9–13].

A DI é caracterizada como um defeito hereditário da dentina, resultante de alterações celulares e da matriz extracelular dentinária durante a dentinogênese. Há relatos na literatura de que a DI sindrômica, associada à Osteogênese Imperfeita, está relacionada a variantes nos genes *COL1A1* e *COL1A2*, e alguns estudos também já encontraram relação entre modificações qualitativas no colágeno e a ocorrência de DI [8,10,15]. Casos mais graves de OI tendem a apresentar manifestações orais mais graves, e sua prevalência entre os afetados varia de acordo com a gravidade e o tipo da doença. Em pacientes com OI tipo I, varia entre 8 e 40%; com OI tipo III entre 43 e 82%; e com OI tipo IV entre 37 e 100% [8,10,13].

Clinicamente, dentes afetados pela DI apresentam coloração acinzentada, marrom-azulada e/ou amarelada, além de esmalte friável e perda de estrutura devido à atrição. A dentição decídua é afetada mais severamente que a permanente, mas a razão dessa diferença ainda é desconhecida [9,13]. Radiograficamente, observa-se encurtamento das raízes, constrição cervical, coroas bulbosas e câmaras pulpares muito amplas ou obliteradas antes mesmo da erupção dentária [13]. Sob o ponto de vista histológico, o dente com dentinogênese imperfeita apresenta uma camada

normal de dentina do manto seguida de uma camada de dentina circumpulpar irregular, de aparência displásica, composta por regiões com túbulos dentinários dispostos de forma irregular e outras regiões atubulares. O esmalte apresenta espessura e mineralização normais na DI. O esmalte tende a se destacar da dentina em razão do enfraquecimento estrutural do tecido subjacente e da fragilidade da união amelo-dentinária. Em alguns pacientes essa perda de esmalte é tão grave que chega a levar ao desgaste importante da dentina e à perda da dimensão vertical de oclusão [9,15,26,27].

A agenesia dentária é uma anomalia de desenvolvimento relacionada à ausência congênita de um ou mais dentes devido a distúrbios em seu desenvolvimento durante as primeiras fases da odontogênese [12,28–31]. Sua prevalência varia de acordo com a população estudada e com o tipo de dentição levada em consideração na análise, sendo uma manifestação de ocorrência rara na dentição decídua. Já na dentição permanente, apresenta prevalências que variam de 1,6 a 15%, excluindo análise de terceiros molares. Quando estes são considerados, pode chegar aos 36%. A agenesia é classificada como hipodontia se a ausência é de seis dentes ou menos; oligodontia, quando se tem ausência de seis ou mais dentes, excluindo-se os terceiros molares; ou anodontia, quando há ausência de todos os dentes [28]. Apesar de comumente ser uma condição isolada, a agenesia dentária pode ocorrer como traço de mais de 150 síndromes craniofaciais, e padrões de herança autossômico dominante, autossômico recessivo ou ligado ao X têm sido relatados na literatura [30,31].

Frequentemente é possível encontrar relatos de ocorrência de agenesia dentária em pacientes com OI. Wang, em 2012, descreveu um caso de uma família europeia no qual o avô materno, a mãe e um probando apresentavam agenesia dentária. O probando também exibia sinais clássicos de DGI associada à oligodontia, embora sem fraturas ou outras manifestações esqueléticas. A análise molecular revelou a presença de fenótipo leve de OI exclusivamente no probando, bem como variantes no gene *PAX9*, associadas à agenesia dentária familiar, na mãe e no probando. Os achados deste estudo sugerem que a OI e a agenesia dentária podem ocorrer de forma concomitante [32]. Além disso, Malmgren e Andersson (2016) relataram que a oligodontia em pacientes com OI parece estar relacionada a alterações qualitativas no colágeno tipo I [12].

A impação dentária refere-se a dentes que estão impossibilitados de erupcionar porque sua via eruptiva está fisicamente obstruída por algum fator, como osso, gengiva ou até mesmo outro dente. Já retenção prolongada acontece quando um dente decíduo permanece na cavidade oral além do tempo de sua esfoliação fisiológica, ou simplesmente deixa de erupcionar [33,34]. Essas duas anomalias de erupção são achados comuns em pacientes com Osteogênese Imperfeita, fato que pode ser explicado pelo uso de bisfosfonatos como tratamento farmacológico da OI. Estes fármacos atuam induzindo a inativação metabólica de osteoclastos e, conseqüentemente, diminuindo os processos de aposição e reabsorção ósseas [11]. A atividade clástica é essencial durante a esfoliação e erupção dentárias, tanto para a reabsorção do decíduo predecessor, quanto para o estabelecimento da via eruptiva intraóssea [35].

Por fim, a taurodontia (OMIM #272700) é uma anomalia dentária de forma [36] que consiste na alteração da proporção coroa-raiz, resultando em extensão apical da câmara pulpar em direção à região radicular e perda da constrição cervical a nível da junção cimento-esmalte. Está comumente associada a outras anomalias dentárias e tem sido relatada como uma manifestação oral presente em diversas síndromes, incluindo a OI [36,37].

2.3 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA OSTEOGÊNESE IMPERFEITA

O manejo da Osteogênese Imperfeita tem como principais objetivos a prevenção de fraturas, a redução da dor e melhoria da qualidade de vida dos indivíduos. Atualmente, a infusão intravenosa de pamidronato dissódico, um fármaco da classe dos bisfosfonatos, é o padrão de referência no tratamento medicamentoso da doença [38]. A literatura relata que o uso de pamidronato como tratamento da OI teve início na Bélgica, em 1987. Um estudo publicado por Devogelaer e colaboradores (1987) reportou que uma criança de 12 anos de idade diagnosticada com OI recebeu doses orais de pamidronato durante 1 ano. Ao término desse período, pôde-se perceber melhora clínica e radiográfica significativa na densidade mineral óssea da coluna vertebral e dos ossos da pelve da criança [39]. Com o passar dos anos, indivíduos com quadros menos graves passaram a receber o medicamento, até o momento em que o pamidronato se estabeleceu como a terapia medicamentosa de escolha para casos moderados e graves de OI [25].

Os bisfosfonatos, análogos sintéticos do pirofosfato, são potentes agentes anti reabsortivos que agem diretamente sobre o metabolismo dos osteoclastos, células responsáveis por realizar a reabsorção e o *turnover* ósseo, inibindo suas funções. Ao serem administrados, depositam-se sobre a superfície óssea e adentram por endocitose em células precursoras ou em osteoclastos maduros. No interior destas células, desempenham efeito degenerativo e inibem a atividade de enzimas necessárias para a regulação de suas atividades metabólicas essenciais. Estes medicamentos, então, agem diretamente sobre o metabolismo dos osteoclastos, células responsáveis por realizar a reabsorção e o *turnover* ósseo, inibindo suas funções [5,20].

Os bisfosfonatos são capazes, portanto, de aumentar o número de trabéculas ósseas corticais nos ossos de pacientes com OI, mesmo que estas sejam compostas por colágeno estruturalmente defeituoso. Ademais, esses agentes reduzem ou até mesmo impedem que as trabéculas já existentes sejam perdidas pela remodelação osteoclástica fisiológica [5]. O tecido ósseo ainda continua estruturalmente defeituoso, entretanto, o tratamento com anti reabsortivos é fundamentado na premissa de que o aumento da massa óssea, por si só, é suficiente para melhorar a resistência dos ossos nesses indivíduos [20].

Diversos estudos já relataram que o tratamento com o pamidronato foi capaz de aumentar significativamente a densidade mineral óssea de indivíduos com Osteogênese Imperfeita [25,40–42]. Além disso, também foi capaz de reduzir dores ósseas crônicas e o número de fraturas e melhorar a mobilidade e a tonicidade muscular do paciente sindrômico, contribuindo positivamente para seu bem-estar e qualidade de vida [5,25,43,44].

Apesar de serem medicamentos usados há mais de 30 anos, os efeitos que os agentes anti reabsortivos empregados no tratamento da OI podem desempenhar na cavidade oral ainda não são muito compreendidos. Estudos recentes sugerem que o uso de pamidronato em crianças menores de 2 anos e com OI pode estar relacionado à ocorrência de algumas anomalias dentárias nesses pacientes, como atraso na erupção e na idade dentária, impactação, taurodontia e agenesia dentária. Malmgren et al. (2020) propuseram que o uso de bisfosfonatos no tratamento da OI pode afetar o desenvolvimento dentário, principalmente em crianças que recebem administração do medicamento antes dos 2 anos de idade [24,38].

3 METODOLOGIA

3.1 SELEÇÃO DA AMOSTRA

O estudo foi submetido e aprovado pelo 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.

A amostra foi obtida dentro de um grupo de 144 pacientes com Osteogênese Imperfeita acompanhados no Centro de Atenção Odontológica a Pacientes com Doenças Raras do Hospital Universitário de Brasília (HUB) entre 2002 e 2022. Destes, 105 indivíduos eram acompanhados também na Unidade de Endocrinologia Pediátrica do HUB e tinham informações sobre tratamento com pamidronato de sódio intravenoso em seus prontuários e foram selecionados. Um indivíduo iniciou o tratamento após os 20 anos e foi excluído do estudo. Vinte e três indivíduos foram excluídos porque não tinham radiografias panorâmicas em seus prontuários. A análise radiográfica foi realizada apenas em dentes permanentes, portanto, indivíduos que possuíam apenas tomadas radiográficas realizadas aos 6 anos de idade ou menos foram excluídos. Assim, 69 indivíduos com OI foram incluídos neste estudo.

Um grupo de indivíduos sem OI foi formado para comparação, consistindo em 3 radiografias de indivíduos não sindrômicos pareados por sexo e idade com o grupo OI. Tais radiografias foram obtidas no banco de dados da Unidade de Saúde Bucal do HUB. Assim, a amostra final compreendeu 276 indivíduos. Os participantes foram, então, sub agrupados de acordo com a anomalia dentária a ser verificada na análise radiográfica posterior: DI e agenesia dentária geral, agenesia dentária de terceiros molares, defeitos de erupção e taurodontia. Apenas uma radiografia por paciente foi analisada.

O subgrupo DI e agenesia dentária geral consistiu em 276 indivíduos (n OI= 69; n sem OI= 207) com 7 anos de idade ou mais na tomada radiográfica. O subgrupo agenesia dentária de terceiros molares incluiu 232 indivíduos (n OI= 58; n sem OI= 174) com mais de 10 anos de idade, uma vez que indivíduos com menos de 10 anos de idade foram excluídos deste grupo porque, nessa idade, é difícil encontrar evidências radiográficas de mineralização da coroa do terceiro molar. O subgrupo de defeitos de erupção incluiu 80 indivíduos (n OI= 20; n sem OI= 60) com mais de 15 anos de idade e avaliou a ocorrência de erupção ectópica, retenção prolongada de

dentes decíduos e dentes impactados. Por fim, o subgrupo de taurodontia consistiu em 120 indivíduos (n OI= 30; n sem OI= 90) com mais de 10 anos de idade para que se pudesse garantir a conclusão da formação completa da raiz nos primeiros molares mandibulares. Esses foram os dentes escolhidos para medição porque, conforme descrito por Seow e Lai em 1989, os primeiros molares inferiores são muito estáveis e quaisquer discrepâncias em sua morfologia podem indicar alterações em toda a série de molares [45]. Vale ressaltar que as radiografias de pacientes com DI foram excluídas da análise de taurodontia porque a presença desta anomalia altera a morfologia da raiz, impossibilitando a realização de medições.

3.2 ANÁLISE RADIOGRÁFICA

Três examinadores (YCA, ICN e LMP) participaram da análise radiográfica deste estudo. ICN e LMP realizaram avaliações de DI, agenesia dentária e defeitos de erupção, enquanto YCA e ICN avaliaram a ocorrência de taurodontia. Todas as radiografias que compuseram a amostra do estudo foram anonimizadas e codificadas, e seus códigos foram transcritos em planilha Excel por um dos examinadores (YCA) antes do início das análises.

Previamente à análise radiográfica, todos os examinadores passaram por um processo de calibração de análise com um subconjunto de 10% da amostra total. As radiografias desse subconjunto foram escolhidas aleatoriamente a partir dos códigos da planilha Excel e separadas em uma pasta criada via Google Drive, sendo posteriormente enviadas aos examinadores individualmente por e-mail.

Cada examinador realizou a calibração individualmente em seu computador pessoal e após um período de 14 dias o processo de calibração foi repetido. Os resultados da calibração foram, então, comparados e a estatística kappa foi usada para medir a concordância inter examinadores, e o valor foi calculado usando o software *GraphPad Prism* versão 9.0. Entre ICN e LMP, o valor foi $\kappa = 0,9$, e entre YCA e ICN o valor foi $\kappa = 0,94$. Índices kappa acima de 0.8 indicam forte nível de concordância entre os examinadores.

Após a calibração, realizou-se a análise das 276 radiografias do estudo sob condições padronizadas. Cada avaliador recebeu individualmente via e-mail um link de pasta do Google Drive contendo as radiografias do estudo devidamente codificadas e separadas de acordo com o subgrupo de anomalias serem avaliadas, além de uma

planilha Excel para realizar as anotações dos achados, na qual 1 foi considerado anomalia presente e 0, anomalia ausente. Os critérios para avaliação de cada anomalia dentária avaliada serão descritos a seguir.

A DI foi considerada presente quando a radiografia apresentava uma ou mais anormalidades no formato ou forma dos dentes, como coroas bulbosas, constrição cervical e obliteração parcial ou total das câmaras pulpares. A agenesia dentária foi registrada quando não estava visível na radiografia panorâmica, considerando a cronologia normal esperada para o desenvolvimento dentário [46]. Defeitos de erupção foram registrados em relação à erupção ectópica, retenção prolongada e impaction dentária. Um dente foi considerado com taurodontia quando a proporção coroa:raiz fosse superior a 1,1, seguindo assim o critério proposto por Seow e Lai em 1989 [45].

O processo de obtenção das medidas da coroa e das raízes dos primeiros molares permanentes para avaliação de taurodontia foi realizado com auxílio do software *ImageJ* versão 1.52 (programa de domínio público disponível em <http://rsb.info.nih.gov/nih-image>). Para realizar a medição da coroa, traçaram-se linhas do centro da face oclusal do molar ao centro da região de furca. Para obter a medida das raízes, conservava-se o ponto de medição na furca e deslocava-se o ponto de medida posicionado na oclusal para a região apical das raízes, como ilustrado na figura 1. Quando o dente apresentava raízes com ápices em posições divergentes, optou-se por marcar a linha de medida na posição mediana dos dois ápices (fig. 2).



Figura 1. Medição de dimensões coronal e apical para análise de taurodontia.



Figura 2. Medição de dimensão radicular em molar com ápices radiculares em posições divergentes.

Quando os três examinadores concluíram as análises de todas as radiografias da amostra, realizou-se a conferência dos resultados. Nos casos em que os resultados divergiram entre examinadores, um quarto examinador especializado em radiologia oral e diagnóstico (PTF) foi consultado para resolver divergências. A análise realizada pelos 3 examinadores resultou em uma única planilha Excel com o resultado da análise radiográfica dos 276 indivíduos da amostra. Por fim, foram desfeitos o cegamento e a codificação das radiografias dos indivíduos com OI para que se pudesse ter acesso às informações referentes às anomalias dentárias que esses pacientes apresentavam.

3.3 AVALIAÇÃO DA TERAPIA COM BISFOSFONATOS

Informações sobre a terapia com pamidronato de sódio, incluindo a data de início do tratamento, o número de doses administradas e a data de término da terapia farmacológica, foram obtidos a partir da coleta de dados dos prontuários médicos dos indivíduos com OI e registradas em planilha Excel, juntamente aos dados da análise radiográfica do respectivo paciente. Para que se fosse possível realizar a análise dos dados obtidos os pacientes foram classificados em duas grandes categorias: AGE, em que foram divididos de acordo com a idade no início do tratamento; e TT, em que foram classificados de acordo com a duração do tratamento ao qual foram submetidos até a tomada radiográfica utilizada na análise performada neste estudo.

A subcategoria PAM1 compreendeu crianças com até 2 anos de idade no início do tratamento; PAM2 compreendeu crianças entre 3 e 6 anos; PAM3 compreendeu crianças entre 7 e 10 anos; e PAM4 compreendeu crianças com mais de 10 anos de idade no início do tratamento. Já TT1 incluiu crianças tratadas por menos de 4 anos;

TT2 incluiu crianças tratadas por 4 a 8 anos; e TT3 incluiu crianças tratadas por 8 ou mais anos. Essas categorias foram retiradas e adaptadas de estudos anteriores, como Malmgren et al. (2021) e Pantoja et al. (2021) [24,47].

3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Após a análise radiográfica, analisaram-se as prevalências das anomalias em ambas as populações. A normalidade da distribuição dos dados foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk a partir do software *Jamovi* (versão 2.3.28) e estatísticas descritivas foram realizadas para resumir as características demográficas da amostra. A análise de qui-quadrado e o teste exato de Fisher foram utilizados para realizar comparações entre a prevalência de anomalias dentárias entre grupos e para verificar se havia associação entre a maior frequência de anomalias dentárias em pacientes com OI o regime de tratamento com pamidronato. O nível de significância foi estabelecido em 5% para este estudo.

4 RESULTADOS

A tabela 1 resume as características clínicas e demográficas dos indivíduos incluídos na amostra deste estudo. O grupo OI foi composto por 69 indivíduos entre 7 e 17 anos, dos quais 35 eram do sexo masculino e compunham a maior parte da amostra (50,72%), enquanto 34 (49,27%) eram do sexo feminino. O grupo sem OI foi composto por 207 indivíduos não sindrômicos pareados por sexo e idade. A dentinogênese imperfeita (DI), principal manifestação oral da OI, mostrou-se presente em 47,9% dos indivíduos. Nenhum indivíduo do grupo sem OI manifestou a condição.

Tabela 1 - Caracterização demográfica dos indivíduos estudados e frequência de Dentinogênese Imperfeita.

	OI tipo I	OI tipo III	OI tipo IV	Total OI	Sem OI
Sexo (M/F)	5/5	15/17	15/12	35/34	105/102
Presença de DI	2 (4%)	23 (71,9%)	8 (29,6%)	33 (47,9%)	0
Total	10	32	27	69	n=207

OI= osteogênese imperfeita; M= masculino; F= feminino; DI = dentinogênese imperfeita; Para cada anomalia, os valores foram expressos em frequências absolutas e relativas dentro do respectivo grupo.

A agenesia dentária foi encontrada em 18,8% (n=13) do grupo OI e em 7,7% (n=16) do grupo sem OI quando a análise foi feita excluindo os terceiros molares. Quando estes foram incluídos na análise, 50% (n=29) dos indivíduos com OI e 24,7% (n=43) dos indivíduos sem OI manifestaram agenesia dentária. Em ambas as análises, a prevalência de agenesia dentária foi significativamente maior no grupo OI do que no grupo sem OI (tabelas 2 e 3). Também houve diferença estatisticamente significativa entre a prevalência de agenesia dentária de terceiros molares dos dois grupos, em que 39,7% (n=23) dos indivíduos com OI manifestaram a condição, enquanto apenas 18,4% (n=32) do grupo sem OI expressavam agenesia de terceiros molares ($p < 0,001$) (tabela 3).

Tabela 2 - Prevalência de agenesia dentária na amostra analisada, excluindo terceiros molares

Indivíduos analisados (n= 276)	Sexo M/F	Idade no RX, anos (média±DP)	Agenesia Dentária n (%)
OI (n=69)	35/34	12±3	13 (18.8%)*
Sem OI (n=207)	105/102	12±3	16 (7.7%)*

OI= osteogênese imperfeita; M= masculino; F= feminino; RX= radiografia panorâmica; DP= desvio padrão; * $p < 0,05$

Tabela 3 - Prevalência de agenesia dentária na amostra analisada, incluindo terceiros molares

Indivíduos analisados (n= 232)	Sexo M/F	Idade no RX, anos (média±DP)	Agenesia Dentária, incluindo 3os molares n (%)
OI (n=58)	28/30	13±2,4	29 (50%)**
Sem OI (n=174)	84/90	13±2,4	43 (24.7%)**

OI= osteogênese imperfeita; M= masculino; F= feminino; RX= radiografia panorâmica; DP= desvio padrão; ** $p < 0,001$

Como visto na tabela 4, 8 indivíduos com OI (27,6%) e 11 sem OI (16,4%) apresentaram taurodontia, e não foi possível observar diferença estatisticamente significativa entre as prevalências de ambos os grupos. No entanto, o número de dentes com taurodontia avaliados por grupo foi significativamente maior na amostra de OI do que no grupo sem OI (tabela 5).

Tabela 4 - Prevalência de taurodontia na amostra analisada, medida pelo número de indivíduos.

Indivíduos analisados (n= 120)	Sexo M/F	Idade no RX, anos (média±DP)	Indivíduos com Taurodontia n (%)
OI (n=30)	15/15	13,2±2	8 (27.6%)
Sem OI (n=90)	45/45	13,2±2	11 (16.4%)

OI= osteogênese imperfeita; M= masculino; F= feminino; RX= radiografia panorâmica; DP= desvio padrão;

Tabela 5 - Prevalência de taurodontia na amostra analisada, medida pelo número de dentes afetados

Indivíduos analisados (n= 240)	Sexo M/F	Idade no RX, anos (média±DP)	Dentes com Taurodontia n (%)
OI (n=60)	15/15	13,2±2	11 (18.3%)*
Sem OI (n=180)	45/45	13,2±2	16 (8.9%)*

OI= osteogênese imperfeita; M= masculino; F= feminino; RX= radiografia panorâmica; DP= desvio padrão; * $p < 0,05$

A prevalência de anomalias de erupção não foi significativa em nossa amostra. Vinte e nove indivíduos da amostra apresentaram anomalias de erupção, sendo 8 (40%) do grupo OI e 21 (35%) do grupo sem OI. Não houve diferença estatística significativa entre os grupos (tabela 6).

Tabela 6 - Prevalência de anomalias eruptivas na amostra analisada

Indivíduos analisados (n= 80)	Sexo M/F	Idade no RX, anos (média±DP)	Indivíduos com Anomalias de Erupção, n (%)
OI (n=20)	10/10	15,75±0,8	8 (40%)
Sem OI (n=60)	30/30	15,75±0,8	21 (35%)

OI= osteogênese imperfeita; M= masculino; F= feminino; RX= radiografia panorâmica; DP= desvio padrão; * $p < 0,05$

A tabela 7 apresenta dados sobre os indivíduos do grupo OI e sobre seu tratamento com pamidronato dissódico. A idade no início do tratamento não apresentou distribuição normal entre os tipos de OI, com mediana de 11(8,0-14,0) anos na amostra total. O tempo médio da duração do tratamento com pamidronato foi de 5,7±3,35 anos.

Tabela 7 - Distribuição dos pacientes por tipo de OI e dados sobre o tratamento com pamidronato dissódico

	<i>OI tipo I</i>	<i>OI tipo III</i>	<i>OI tipo IV</i>	<i>Total</i>
Idade no início do tratamento, em anos	8 (5,5-10,5)	4 (0,0-7,25)	6 (3,5-9,0)	11 (8,0-14,0)
Duração do tratamento, em anos	5±2,79	6,31±3,85	5,22±2,86	5,7±3,35
Total	10	32	27	69
<i>Número de pacientes de acordo com a idade no início do tratamento (grupos PAM)</i>				
PAM1 (0-2 anos)	0	15	4	19
PAM2 (3-6 anos)	3	8	10	21
PAM3 (7-10 anos)	4	4	9	17
PAM4 (>10 anos)	3	5	4	12
<i>Número de pacientes de acordo com a duração do tratamento na data da radiografia (grupos TT)</i>				
TT1(<4 anos)	3	9	9	21
TT2(4-8 anos)	5	10	12	27
TT3(>8 anos)	2	13	6	21

OI= osteogênese imperfeita; Valores de idade descritos em mediana (primeiro-terceiro quartil);
Valores de duração do tratamento descritos em média ± desvio padrão.

Neste estudo, a única anomalia dentária em que se foi possível observar diferença estatisticamente significativa entre as frequências dos grupos OI e sem OI foi a agenesia dentária. Portanto, prosseguiu-se a análise do impacto do tratamento com pamidronato dissódico em indivíduos com OI na ocorrência da agenesia dentária.

Quando se avaliou uma possível associação entre a frequência de agenesia dentária e a idade no início do tratamento com pamidronato dissódico (PAM), não foi possível verificar diferença significativa entre os grupos ($p=0.906$). Foi realizada também uma análise dicotômica do início do tratamento, levando em consideração indivíduos que começaram as infusões antes e depois dos dois anos, mas também não houve significância estatística. O mesmo ocorreu quando a análise de frequência de agenesia dentária em relação à duração do tratamento (TT) foi realizada ($p=0,567$) (tabelas 8, 9 e 10).

Tabela 8 - Agenesia dentária analisada pela idade no início do tratamento com pamidronato (grupo PAM)

Indivíduos analisados (n= 80)	Sexo M/F	Idade no RX, anos (média±DP)	Indivíduos com Agenesia Dentária, n (%)
PAM1 (0-2 anos)	8/11	10,6±2,5	8 (42.1%)
PAM2 (3-6 anos)	12/9	11,8±2,5	8 (38.1%)
PAM3 (7-10 anos)	8/9	13,6±2,6	8 (47.1%)
PAM4 (>10 anos)	6/6	14,6±2,7	6 (50%)

OI= osteogênese imperfeita; M= masculino; F= feminino; RX= radiografia panorâmica; DP= desvio padrão; PAM1 = 0-2 anos; PAM2= 3-6 anos; PAM3= 7-10 anos; PAM4 = >10 anos;

Tabela 9 - Agenesia dentária avaliada pela duração do tratamento com pamidronato (análise dicotômica)

Indivíduos analisados (n= 69)	Sexo M/F	Idade no RX, anos (média±DP)	Indivíduos com Agenesia Dentária, n (%)
<2 anos	8/11	10,6±2,5	8 (42.1%)
>2 anos	27/23	13,1±2,5	22 (44%)

OI= osteogênese imperfeita; M= masculino; F= feminino; RX= radiografia panorâmica; DP= desvio padrão;

Tabela 10 - Agenesia dentária avaliada pela duração do tratamento com pamidronato (grupo TT).

Indivíduos analisados (n= 80)	Sexo M/F	Idade no RX, anos (média±DP)	Indivíduos com Agenesia Dentária, n (%)
TT1	9/12	12,7±2,5	9 (42.9%)
TT2	17/9	12±2,7	10 (37%)
TT3	8/13	12,4±2,5	11 (52.4%)

OI= osteogênese imperfeita; M= masculino; F= feminino; RX= radiografia panorâmica; DP= desvio padrão;

5 DISCUSSÃO

Até nosso conhecimento, este é o primeiro estudo da América Latina a avaliar e caracterizar as manifestações orais e dentárias, bem como os efeitos do tratamento com o pamidronato dissódico, em pacientes com Osteogênese Imperfeita. O principal achado deste estudo foi de que a prevalência de agenesia dentária é significativamente maior em indivíduos com OI do que no grupo sem OI e, quando os terceiros molares foram acrescentados à análise, a diferença entre as prevalências dos dois grupos permaneceu estatisticamente significativa. Resultados semelhantes também foram demonstrados em trabalhos realizados na Suécia e no Canadá, que relataram maior frequência de agenesia dentária em pacientes com OI em relação à população não sindrômica [11,13,24].

Um estudo de 2017 propôs que a maior frequência de agenesia dentária em indivíduos com OI pode estar relacionada à estrutura anormal do colágeno tipo I e a possíveis efeitos deletérios que interações dessa proteína defeituosa com a matriz extracelular podem ocasionar durante o processo de desenvolvimento dentário [8,10]. De forma geral, foi possível observar maior prevalência de anomalias dentárias em pacientes com OI do que no grupo não sindrômico. Até o momento, existem poucos estudos que avaliaram as manifestações orais de indivíduos com OI e sua relação com a terapia com pamidronato, sendo estes centrados principalmente na Europa e na América do Norte [10,11,24,38].

De forma geral, foi possível observar maior prevalência de anomalias dentárias em pacientes com OI do que no grupo não sindrômico. Até o momento, existem poucos estudos que avaliaram as manifestações orais de indivíduos com OI e sua relação com a terapia com pamidronato, sendo estes centrados principalmente na Europa e na América do Norte [10,11,24,38].

Em 2001, o Hospital Universitário de Brasília foi cadastrado no Sistema Único de Saúde como Centro de Referência em Tratamento da Osteogênese Imperfeita. Desde então, recebe pacientes com Osteogênese Imperfeita encaminhados de todo o Brasil para que possam receber a infusão intravenosa de pamidronato dissódico. A Portaria GM/MS nº 2.305/2001 instituiu, dentre outras coisas, o Protocolo de Indicação de Tratamento Clínico da Osteogênese Imperfeita, que estabeleceu os critérios de elegibilidade para receber a infusão do medicamento, sendo eles: estar entre os 0 e 21 anos de idade; ser portador de OI tipo III ou IV; ser portador de OI tipo I com dor

crônica e/ou mais de 3 fraturas por ano nos últimos 2 anos, ou ter deformidades nos membros que necessitem de intervenção cirúrgica. Tais critérios podem explicar o motivo de apenas 10 indivíduos (14,5%) da amostra apresentarem OI tipo I, enquanto 59 (85,5%) estão divididos entre os tipos III e IV. Este protocolo sofreu algumas atualizações com o passar dos anos. Atualmente, a Portaria Conjunta nº 17 de 08 de setembro de 2022, do Ministério da Saúde define o novo protocolo clínico e as diretrizes terapêuticas da osteogênese imperfeita [6].

A agenesia dentária é uma anomalia de desenvolvimento relacionada à ausência da formação do dente em decorrência de distúrbios na odontogênese [28]. Um estudo de 1990 relatou prevalência de 24,37% de agenesia dentária em uma população brasileira, dos quais 20,39% referiam-se apenas à agenesia de terceiros molares [48]. Apesar de serem os dentes mais comumente ausentes congenitamente na população geral, dificilmente são incluídos em estudos de agenesia dentária. Entretanto, Fournier (2018) propôs que avaliar também terceiros molares em análises de agenesia seria interessante para orientar o diagnóstico molecular de síndromes, bem como auxiliar na detecção da agenesia como parte de seu espectro fenotípico [49].

Apesar do grupo com OI apresentar maior prevalência de indivíduos com taurodontia quando comparado ao grupo sem OI (26,6%; 16,4%), não foi observada diferença significativa entre os dois grupos. Quando a frequência de dentes com taurodontia foi avaliada em ambos os grupos, esta foi significativamente maior no grupo com OI (18,3%) em relação ao grupo sem OI (8,9%). Outros trabalhos [10,13] também reportaram maior prevalência desta anomalia em indivíduos com OI em comparação a indivíduos não sindrômicos. Entretanto, mais estudos ainda são necessários para consolidar a hipótese da taurodontia como possível manifestação da Osteogênese Imperfeita. A taurodontia é uma condição rara e afeta apenas de 0,3 a 2,5% da população geral [50].

Anomalias eruptivas, como impactação dentária e retenção prolongada, são achados cada vez mais frequentes em pacientes com Osteogênese Imperfeita. Uma hipótese que pode explicar esse acontecimento é o uso de bisfosfonatos, pois estes medicamentos agem diretamente sobre o metabolismo de osteoclastos, inibindo suas funções [24,38]. Eventos de reabsorção e aposição óssea são fundamentais durante a erupção e o desenvolvimento dentário, e são mediados principalmente por

osteoblastos e osteoclastos, principais alvos farmacológicos dos bisfosfonatos [11]. Neste estudo, a frequência de anomalias eruptivas foi, de fato, superior em pacientes com OI quando comparados a indivíduos sem OI. Entretanto, não foi possível verificar diferença significativa entre a prevalência de anomalias eruptivas dos dois grupos avaliados neste estudo. Este fato pode ter acontecido em razão do tamanho reduzido da sub amostra em relação aos demais estudos que avaliaram a mesma anomalia. Para registrar anomalias de erupção, apenas indivíduos com 15 anos ou mais foram incluídos no subgrupo da análise radiográfica, assim como no estudo de Taqi et al. (2021), o que cerceou ainda mais a subamostra. Este critério foi utilizado para que se pudesse garantir o fim do desenvolvimento dentário e a maturidade oclusal dos indivíduos [10,11].

Malmgren e colaboradores sugeriram que a idade e a erupção dentárias de pacientes tratados com bisfosfonatos eram mais atrasadas que as de crianças não sindrômicas e de pacientes não tratados com o medicamento. Além disso, encontraram relação estatisticamente significativa entre indivíduos que iniciaram a terapia com pamidronato antes dos 2 anos de idade e o aumento da prevalência de agenesia dentária, quando comparados àqueles que iniciaram o tratamento após os 2 anos [24]. De forma similar, outro estudo também propôs que o tratamento com bisfosfonatos, quando iniciado em tenra idade, poderia levar a um aumento na prevalência de dentes impactados, mas não teve efeito sobre a ocorrência de agenesia dentária [11]. Não foi possível observar relação entre o efeito do tratamento com pamidronato dissódico e a maior frequência de agenesia dentária na amostra analisada no presente estudo, independentemente se a variável analisada foi a idade no início do tratamento (PAM) ou o tempo de tratamento (TT). Este resultado pode ser explicado pelo fato de que a amostra estudada não incluiu indivíduos com OI que não receberam terapia medicamentosa. Por ser um Centro de Referência, o HUB não recebe indivíduos com formas de OI que não necessitem de terapia medicamentosa com pamidronato. A inclusão de indivíduos com formas leves e que não recebem infusões do medicamento permitiria a criação de um grupo controle para fatores comparativos, ampliando a quantidade de dados provenientes da análise.

Outra limitação do estudo deve-se ao fato de que não foi possível realizar a análise de início e duração do tratamento com pamidronato em relação ao tipo de OI, uma vez que a quantidade de indivíduos em cada subamostra era muito pequena para

realizar testes estatísticos significativos. Além disso, a maioria dos indivíduos assistidos pelo HUB possui formas moderadas e graves da doença, o que justifica o início precoce das infusões de pamidronato, logo na primeira infância e em idades muito precoces. Em contrapartida, indivíduos com formas mais leves da doença compõem a menor parte da amostra e geralmente iniciam o tratamento com idades mais avançadas. Esta realidade pode ser confirmada pelo fato de que a idade dos indivíduos no início do tratamento não apresentou distribuição normal entre os tipos de OI.

Por fim, apesar do Hospital Universitário de Brasília (HUB) ser credenciado como Centro de Referência no Tratamento de Osteogênese Imperfeita, a maioria dos pacientes tratados são oriundos de outros estados que não o Distrito Federal. Este fato leva, dentre outras coisas, à dificuldade de estabelecer acompanhamento odontológico contínuo para o monitoramento da ocorrência de possíveis anomalias dentárias.

6 CONCLUSÃO

A frequência de agenesia dentária mostrou-se significativamente maior em pacientes com OI do que em indivíduos sem OI, e o tratamento com pamidronato de sódio não parece afetar a ocorrência de agenesia dentária na amostra estudada. Mais estudos com amostras maiores e que incluem tipos de OI que não recebem infusões de pamidronato dissódico são necessários para investigar o efeito do tratamento com anti reabsortivos e seus impactos no desenvolvimento dentário de indivíduos com OI.

Uma caracterização aprofundada das manifestações orais e dentárias é essencial para melhor compreender o impacto do defeito genético no desenvolvimento dos tecidos orais e nos dentes. Além disso, a melhor caracterização fenotípica da OI implica diretamente em melhorias no diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos pacientes, melhorando sua qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

- [1] Lindahl K, Kindmark A, Rubin CJ, Malmgren B, Grigelioniene G, Söderhäll S, et al. Decreased fracture rate, pharmacogenetics and BMD response in 79 Swedish children with osteogenesis imperfecta types I, III and IV treated with Pamidronate. *Bone* 2016;87:11–8. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2016.02.015>.
- [2] Marini JC, Forlino A, Bächinger HP, Bishop NJ, Byers PH, De Paepe A, et al. Osteogenesis imperfecta. *Nat Rev Dis Primer* 2017;3:1–19. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.52>.
- [3] Marini JC, Branch EM, Shriver EK, Dang Do AN. *Osteogenesis Imperfecta*. MDText.com, Inc; 2020.
- [4] Marini JC, Blissett AR. New genes in bone development: What's new in osteogenesis imperfecta. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:3095–103. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1505>.
- [5] Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *Lancet* 2004;363:1377–85. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16051-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16051-0).
- [6] Ministério da Saúde. Portaria nº 2309, de 19 de dezembro de 2001. *Diário Of União* 2001:1–8.
- [7] Lindahl K, Åström E, Rubin C-J, Grigelioniene G, Malmgren B, Ljunggren Ö, et al. Genetic epidemiology, prevalence, and genotype–phenotype correlations in the Swedish population with osteogenesis imperfecta. *Eur J Hum Genet* 2015;23:1042–50. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2015.81>.
- [8] Yamaguti PM, De La Dure-Molla M, Monnot S, Cardozo-Amaya YJ, Baujat G, Michot C, et al. Unequal Impact of *COL1A1* and *COL1A2* Variants on Dentinogenesis Imperfecta. *J Dent Res* 2023;102:616–25. <https://doi.org/10.1177/00220345231154569>.
- [9] O'Connell AC, Marini JC. Evaluation of oral problems in an osteogenesis

- imperfecta population. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999;87:189–96. [https://doi.org/10.1016/S1079-2104\(99\)70272-6](https://doi.org/10.1016/S1079-2104(99)70272-6).
- [10] Andersson K, Goran Dahllo, Katarina Lindahl, Andreas Kindmark, Giedre Grigelioniene, Eva Åstrom, et al. Mutations in COL1A1 and COL1A2 and dental aberrations in children and adolescents with osteogenesis imperfecta - A retrospective cohort study. *PLoS ONE* 2017;12:1–16. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176466>.
- [11] Taqi D, Moussa H, Schwinghamer T, Vieira AR, Dagdeviren D, Retrouvey JM, et al. Missing and unerupted teeth in osteogenesis imperfecta. *Bone* 2021;150. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2021.116011>.
- [12] Malmgren B, Andersson K, Lindahl K, Kindmark A, Grigelioniene G, Zachariadis V, et al. Tooth agenesis in osteogenesis imperfecta related to mutations in the collagen type I genes. *Oral Dis* 2017;23:42–9. <https://doi.org/10.1111/odi.12568>.
- [13] Malmgren B, Norgren S. Dental aberrations in children and adolescents with osteogenesis imperfecta 2002:65–71.
- [14] Chang PC, Lin SY, Hsu KH. The craniofacial characteristics of osteogenesis imperfecta patients. *Eur J Orthod* 2007;29:232–7. <https://doi.org/10.1093/ejo/cjl035>.
- [15] Majorana A, Bardellini E, Brunelli PC, Lacaita M, Cazzolla AP, Favia G. Dentinogenesis imperfecta in children with osteogenesis imperfecta: A clinical and ultrastructural study. *Int J Paediatr Dent* 2010;20:112–8. <https://doi.org/10.1111/j.1365-263X.2010.01033.x>.
- [16] Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet* 1979;16:101–16. <https://doi.org/10.1136/jmg.16.2.101>.
- [17] Glorieux FH, Rauch F, Plotkin H, Ward L, Travers R, Roughley P, et al. Type V

- Osteogenesis Imperfecta: A New Form of Brittle Bone Disease. *J Bone Miner Res* 2000;15:1650–8. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2000.15.9.1650>.
- [18] Mortier GR, Cohn DH, Cormier-Daire V, Hall C, Krakow D, Mundlos S, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2019 revision. *Am J Med Genet A* 2019;179:2393–419. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61366>.
- [19] Unger S, Ferreira CR, Mortier GR, Ali H, Bertola DR, Calder A, et al. Nosology of genetic skeletal disorders: 2023 revision. *Am J Med Genet A* 2023;191:1164–209. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.63132>.
- [20] Forlino A, Marini JC. Osteogenesis imperfecta. *The Lancet* 2016;387:1657–71. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00728-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00728-X).
- [21] Shi CG, Zhang Y, Yuan W. Efficacy of Bisphosphonates on Bone Mineral Density and Fracture Rate in Patients With Osteogenesis Imperfecta. *Am J Ther* 2016;23:e894–904. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000000236>.
- [22] Nijhuis W, Verhoef M, Van Bergen C, Weinans H, Sakkers R. Fractures in Osteogenesis Imperfecta: Pathogenesis, Treatment, Rehabilitation and Prevention. *Children* 2022;9:268. <https://doi.org/10.3390/children9020268>.
- [23] Åström E, Jorulf H, Söderhäll S. Intravenous pamidronate treatment of infants with severe osteogenesis imperfecta. *Arch Dis Child* 2007;92:332–8. <https://doi.org/10.1136/adc.2006.096552>.
- [24] Malmgren B, Thesleff I, Dahllöf G, Åström E, Tsilingaridis G. Abnormalities in Tooth Formation after Early Bisphosphonate Treatment in Children with Osteogenesis Imperfecta. *Calcif Tissue Int* 2021;109:121–31. <https://doi.org/10.1007/s00223-021-00835-2>.
- [25] Åström E, Söderhäll S. Beneficial effect of bisphosphonate during five years of treatment of severe osteogenesis imperfecta 1998.

- [26] Agarwal A, Sujatha G, Lingappa A. Dentinogenesis Imperfecta Associated with Osteogenesis Imperfecta Type I. *J Oral Med Oral Surg Oral Pathol Oral Radiol* 2015;1:213. <https://doi.org/10.5958/2395-6194.2015.00011.9>.
- [27] Malmgren B, Lindskog S. Assessment of dysplastic dentin in osteogenesis imperfecta and dentinogenesis imperfecta. *Acta Odontol Scand* 2003;61:72–80. <https://doi.org/10.1080/00016350310001398>.
- [28] de La Dure-Molla M, Fournier BP, Manzanares MC, Acevedo AC, Hennekam RC, Friedlander L, et al. Elements of morphology: Standard terminology for the teeth and classifying genetic dental disorders. *Am J Med Genet A* 2019;179:1913–81. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61316>.
- [29] Letra A, Chiquet B, Hansen-Kiss E, Menezes S, Hunter E. Nonsyndromic Tooth Agenesis Overview n.d.
- [30] Letra A. Rethinking the Genetic Etiology of Nonsyndromic Tooth Agenesis. *Curr Osteoporos Rep* 2022;20:389–97. <https://doi.org/10.1007/s11914-022-00761-8>.
- [31] Williams MA, Letra A. The Changing Landscape in the Genetic Etiology of Human Tooth Agenesis. *Genes* 2018;9:255. <https://doi.org/10.3390/genes9050255>.
- [32] Wang SK, Chan HC, Makovey I, Simmer JP, Hu JCC. Novel PAX9 and COL1A2 Missense Mutations Causing Tooth Agenesis and OI/DGI without Skeletal Abnormalities. *PLoS ONE* 2012;7:1–6. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0051533>.
- [33] Hounsome J, Pilkington G, Mahon J, Boland A, Beale S, Kotas E, et al. Prophylactic removal of impacted mandibular third molars: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2020;24:1–116. <https://doi.org/10.3310/hta24300>.

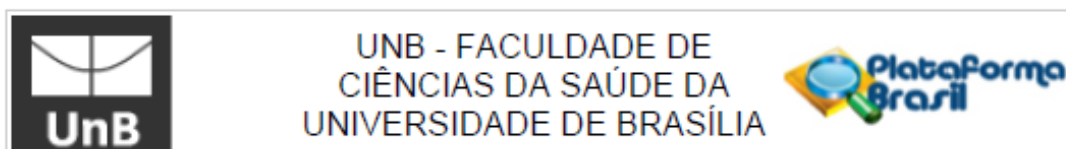
- [34] Henklein SD, Kuchler EC, Proff P, Lepri CP, Baratto-Filho F, Mattos NHR, et al. Prevalence and local causes for retention of primary teeth and the associated delayed permanent tooth eruption. *J Orofac Orthop Fortschritte Kieferorthopädie* 2024;85:73–8. <https://doi.org/10.1007/s00056-023-00479-x>.
- [35] Nanci A. *Ten Cate's oral histology: development, structure, and function*. 9th ed. Elsevier; 2018.
- [36] Filho MRM, Santos LAND, Martelli DRB, Silveira MF, Da Silva ME, De Barros LM, et al. Taurodontism in patients with nonsyndromic cleft lip and palate in a Brazilian population: A case control evaluation with panoramic radiographs. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2015;120:744–50. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2015.08.005>.
- [37] Ahmed HMA, Dummer PMH. A new system for classifying tooth, root and canal anomalies. *Int Endod J* 2018;51:389–404. <https://doi.org/10.1111/iej.12867>.
- [38] Malmgren B, Tsilingaridis G, Monsef-Johansson N, Qahtani ZHA, Dahllöf G, Åström E. Bisphosphonate Therapy and Tooth Development in Children and Adolescents with Osteogenesis Imperfecta. *Calcif Tissue Int* 2020;107:143–50. <https://doi.org/10.1007/s00223-020-00707-1>.
- [39] Devogelaer JP, Malghem J, Maldague B, Nagant De Deuxchaisnes C. Radiological manifestations of bisphosphonate treatment with APD in a child suffering from osteogenesis imperfecta. *Skeletal Radiol* 1987;16:360–3. <https://doi.org/10.1007/BF00350961>.
- [40] Dwan K, Phillipi CA, Steiner RD, Basel D. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2016. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005088.pub4>.
- [41] Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R. Cyclic

- Administration of Pamidronate in Children with Severe Osteogenesis Imperfecta. *N Engl J Med* 1998;339:947–52.
<https://doi.org/10.1056/NEJM199810013391402>.
- [42] Shi CG, Zhang Y, Yuan W. Efficacy of Bisphosphonates on Bone Mineral Density and Fracture Rate in Patients With Osteogenesis Imperfecta: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Ther* 2016.
- [43] Rauch F, Travers R, Plotkin H, Glorieux FH. The effects of intravenous pamidronate on the bone tissue of children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *J Clin Invest* 2002;110:1293–9. <https://doi.org/10.1172/JCI0215952>.
- [44] Astrom E. Beneficial effect of long term intravenous bisphosphonate treatment of osteogenesis imperfecta. *Arch Dis Child* 2002;86:356–64.
<https://doi.org/10.1136/adc.86.5.356>.
- [45] Seow WK, Lai PY. Association of taurodontism with hypodontia: a controlled study. vol. 11. n.d.
- [46] Gomes RR. Agenesia dentária : avaliação clínica e molecular Agenesia dentária : avaliação clínica e molecular 2015.
- [47] Pantoja LLQ, Lustosa M, Yamaguti PM, Rosa LS, Leite AF, Figueiredo PTS, et al. Pamidronate Therapy Increases Trabecular Bone Complexity of Mandibular Condyles in Individuals with Osteogenesis Imperfecta. *Calcif Tissue Int* 2022;110:303–12. <https://doi.org/10.1007/s00223-021-00915-3>.
- [48] CASTILHO JC de M. Prevalence of anodontia in brazilian school children correlation between third molar congenital absence and other organs. PREVALÊNCIA ANODONTIA ENTRE Estud 22 GRAU Cid SÃO JOSÉ CAMPOS - CORRELAÇÃO DESSA ANOMALIA ENTRE Terc MOLARES E OUTROS ÓRGÃO DENTÁRIOS 1990;19:269–76.

- [49] Fournier BP, Bruneau MH, Toupenay S, Kerner S, Berdal A, Cormier-Daire V, et al. Patterns of Dental Agenesis Highlight the Nature of the Causative Mutated Genes. *J Dent Res* 2018;97:1306–16.
<https://doi.org/10.1177/0022034518777460>.
- [50] Saurabh K Gupta, Payal Saxena, Sandhya Jain, Deshraj Jain. Prevalence and distribution of selected developmental dental anomalies in an Indian population. *J Oral Sci* 2011;53:231–8.

ANEXOS

ANEXO I – APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação e acompanhamento odontológico de pacientes com Osteogênese Imperfeita

Pesquisador: Ana Carolina Acevedo Poppe

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 15367519.8.0000.0030

Instituição Proponente: FACULDADE DE SAÚDE - FS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.430.101

Apresentação do Projeto:

"Resumo:

O presente projeto tem como objetivo principal realizar a avaliação odontológica e acompanhamento de pacientes diagnosticados com osteogênese imperfeita (OI) em atendimento no Centro Nacional de Referência para o tratamento da Osteogênese Imperfeita (OI) com pamidronato dissódico no Hospital Universitário de Brasília (HUB). Desde a criação da Clínica de Atendimento de pacientes com anomalias dentárias no HUB em 2002, diversos pacientes acometidos por síndromes e doenças raras vem recebendo acompanhamento odontológico, dentre eles 150 pacientes com diagnóstico de OI. No presente projeto, pretende-se sistematizar o estudo longitudinal das alterações craniofaciais e dentárias desses pacientes. Todos os pacientes que concordarem em participar da pesquisa, após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, serão submetidos a exame clínico detalhado da face e boca, incluindo avaliação dos dentes, língua, gengiva e mucosas intra-orais, avaliação dos tecidos ósseos, musculares, articulação temporomandibular, bem como do funcionamento do sistema mastigatório. Alguns pacientes, quando necessário para o correto diagnóstico odontológico e posterior tratamento, poderão ser submetidos a exames complementares de imagem como radiografias panorâmicas e periapicais, tomografia computadorizada ou ressonância magnética. A expectativa é a de que ao longo do projeto tenhamos uma melhor caracterização das manifestações bucais e do funcionamento do sistema mastigatório dos pacientes com OI, bem como o acompanhamento e

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900

UF: DF **Município:** BRASÍLIA

Telefone: (61)3107-1947

E-mail: cepfsunb@gmail.com



UNB - FACULDADE DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DA
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA



Continuação do Parecer: 3.430.101

promoção da saúde bucal desses pacientes."

"Metodologia Proposta:

Todos os pacientes que concordarem em participar deste estudo assinarão o termo de consentimento livre e esclarecido. A avaliação e acompanhamento odontológico dos pacientes com OI e seus familiares (pais, irmãos, filhos, tios, primos e/ou avós) serão realizados no Serviço de Endocrinologia Pediátrica e na Clínica de Atendimento a Pacientes Portadores de Anomalias de Desenvolvimento Dentário, Divisão de Odontologia, do Hospital Universitário de Brasília. Fazem parte da avaliação odontológica: a entrevista para anamnese e coleta da história clínica, o exame clínico da face e boca e, quando necessário, a solicitação de exames complementares. A avaliação segue um roteiro específico e inclui alguns questionários que estão apresentados no anexo 1 (Ficha Clínica OI e roteiro para avaliação odontológica de pacientes com OI). Uma vez que esses pacientes são acompanhados pela clínica de anomalias dentárias desde 2002, será realizada a avaliação de imagens de radiografias panorâmicas que já fazem parte dos prontuários desses pacientes. Essas radiografias serão avaliadas em relação ao número e forma dos dentes presentes, além da caracterização dos tecidos ósseos mandibulares."

"Critério de Inclusão:

Serão incluídos no projeto pacientes de ambos os gêneros com diagnóstico clínico ou histórico familiar de OI que concordarem em participar e assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido."

"Critério de Exclusão:

Serão excluídos do projeto os pacientes portadores de outra displasia esquelética ou outras síndromes que afetam o desenvolvimento dentário."

Objetivo da Pesquisa:

"Objetivo Primário:

Caracterizar as manifestações craniofaciais, bucais e o funcionamento do sistema mastigatório dos pacientes diagnosticados com OI em atendimento na Clínica de Atendimento de pacientes com anomalias dentárias no Hospital Universitária de Brasília (HUB) entre o período de 2002- 2022."

"Objetivo Secundário:

a. Avaliar o impacto das alterações craniofaciais e bucais na qualidade de vida de pacientes

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte CEP: 70.910-900
UF: DF Município: BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-1947 E-mail: cepfsunb@gmail.com



UNB - FACULDADE DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DA
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA



Continuação do Parecer: 3.430.101

diagnosticados com OI.

- b. Caracterizar a presença de alterações de número e forma dentária, dentinogênese imperfeita, anomalias da erupção dentárias nas dentições decíduas e permanentes de pacientes diagnosticados com OI.
- c. Caracterizar a articulação temporomandibular (ATM), a musculatura mastigatória e o funcionamento do sistema mastigatório de pacientes diagnosticados com OI.
- d. Avaliar a presença de disfunção temporomandibular entre os pacientes diagnosticados com OI.
- e. Avaliar a microestrutura óssea na região da mandíbula em radiografias panorâmicas de pacientes com OI."

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

"Riscos:

A caracterização das manifestações bucais e avaliação do funcionamento do sistema mastigatório em paciente com OI a que esse projeto se propõe será realizada por meio do exame odontológico que inclui anamnese e exame físico da face e boca. Os procedimentos do exame clínico são comuns em odontologia, podendo às vezes incomodar um pouco, porém oferecem risco mínimo para a saúde. O exame físico será feito por profissionais capacitados, sempre supervisionados por professores e/ou pesquisadores. Quando necessário para a investigação de alguma alteração odontológica, poderão ser solicitados exames de imagem como por exemplo radiografias panorâmicas, periapicais, tomografias da face ou boca ou ressonância magnética da face. A dose de radiação envolvida nos exames radiográficos odontológicos é pequena e dentro dos padrões de segurança. Além disso, o setor de radiologia odontológica do HUB utiliza o exame radiográfico digital que permite a obtenção da imagem de forma mais fácil e rápida e a diminuição das doses de radiação no paciente."

"Benefícios:

O principal benefício deste projeto encontra-se no melhor entendimento das consequências esqueléticas faciais e extra-esqueléticas dos pacientes com OI e na participação de um atendimento de saúde integral desses pacientes. O benefício do acompanhamento odontológico é especial nos pacientes que apresentam dentinogênese imperfeita, que sem orientação adequada leva a perda prematura de dentes. Os pacientes que necessitarem de tratamento odontológico específico para as condições dentárias serão encaminhados para atendimento a clínica odontológica do HUB."

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de "projeto inserido no Projeto de extensão de ação contínua "Atendimento de pacientes

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro	
Bairro: Asa Norte	CEP: 70.910-900
UF: DF	Município: BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-1947	E-mail: cepfsunb@gmail.com



UNB - FACULDADE DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DA
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA



Continuação do Parecer: 3.430.101

portadores de anomalias dentárias no Hospital Universitário de Brasília (HUB)", no qual participam alunos de iniciação científica, mestrado e doutorado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde". "Atualmente, o projeto de extensão de ação contínua que começou em 2002 é considerado centro de referência no Centro-Oeste para o diagnóstico e o acompanhamento odontológico de pacientes com doenças raras e anomalias craniofaciais e dentárias."

Orçamento no valor de R\$ 500,00 no documento "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1294955.pdf" que diverge do valor de R\$ 2.100,00 informado no documento "Orçamento.docx". Será custeado pela própria pesquisadora.

Cronograma informa etapa de coleta de dados de 01/08/2019 até 30/06/2022.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Documentos analisados para a emissão deste parecer:

1. Informações Básicas do Projeto - "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1294955.pdf", postado em 03/06/2019.
2. DECLARAÇÃO DE ISENÇÃO DE ÔNUS FINANCEIRO ao Hospital Universitário de Brasília (HUB) - "Declaracao_insecao_onus_hub.docx", postado em 03/06/2019, e "Declaracao_insecao_Onus_hub.pdf", postado em 16/04/2019 em versão digitalizada com assinatura.
3. Termo de Ciência da Instituição Coparticipante, o HUB - "Termo_ciencia_instituicao_coparticipante.docx", postado em 03/06/2019, em versão editável, e "Termo_ciencia_instituicao_coparticipante_hub.pdf", postado em 16/04/2019 em versão digitalizada com assinatura.
4. TERMO DE CONCORDÂNCIA do Unidade de Saúde Buca do HUB - "Termo_Concordancia_odonto_hub.docx", postado em 03/06/2019 em versão editável, e "Termo_Concordancia_odonto_hub.pdf", postado em 16/04/2019 em versão digitalizada com assinatura.
5. TERMO DE CONCORDÂNCIA INSTITUCIONAL do HUB - "Termo_Corcodancia_instituicao_Hub.docx", postado em 03/06/2019, em versão editável, e "Termo_Corcodancia_instituicao_Hub.pdf", postado em 16/04/2019 em versão digitalizada com assinatura..
6. Modelo de Termo de Assentimento Livre e Esclarecido – Participantes de 13 a 17 anos de idade - "TALE13a17anos.docx", postado em 03/06/2019 em versão editável.
7. Modelo de Termo de assentimento para crianças de 10 a 12 anos - "TALE10a12anos.docx", postado em 03/06/2019, em versão editável.
8. Modelo de Termo de assentimento para crianças de 6 a 9 anos - "TALE6a9anos.docx", postado

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte CEP: 70.910-900

UF: DF Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3107-1947

E-mail: cepfsunb@gmail.com



UNB - FACULDADE DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DA
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA



Continuação do Parecer: 3.430.101

em 03/06/2019, em versão editável.

9. Modelo de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para Responsável - TCLE - "Tcle_responsavel.docx", postado em 03/06/2019 em versão editável.

10. Modelo de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE - "Tcle_adulto.docx", postado em 03/06/2019, em versão editável.

11. Projeto Detalhado - "Projeto_pesquisa.docx", postado em 16/04/2019, em versão editável.

12. Orçamento - "Orçamento.docx", postado em 16/04/2019, em versão editável.

13. Cronograma - "Cronograma.docx", postado em 16/04/2019, em versão editável.

14. Carta de encaminhamento de projeto ao CEP/FS - "Carta_pesquisador.pdf", postado em 16/04/2019, em versão digitalizada com assinatura.

15. Folha de Rosto - "Folha_rosto.pdf", postado em 16/04/2019, em versão digitalizada com assinatura.

Recomendações:

Não se aplicam.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

1. No Modelo de Termo de assentimento para crianças de 6 a 9 anos, "TALE6a9anos.docx", postado em 03/06/2019, não devem ser usados os personagens da Turma da Mônica devido à lei de direitos autorais (Lei 9.610/98). Solicita-se adequação.

Considerações Finais a critério do CEP:

Solicita-se responder aos questionamentos do CEP, em carta resposta anexada na Plataforma Brasil, apontando onde se encontram as alterações. Informar modificação realizada, indicando parágrafo, página e documento, no qual encontram-se as alterações realizadas, seguindo a mesma numeração de pendências do parecer consubstanciado do CEP. Tal procedimento permite celeridade nas análises e emissão dos respectivos pareceres. Documentos devem ser disponibilizados em formato que possibilite o uso dos recursos "Copiar" e "Colar" em qualquer palavra ou trecho do texto (Norma Operacional CNS 001/2013).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

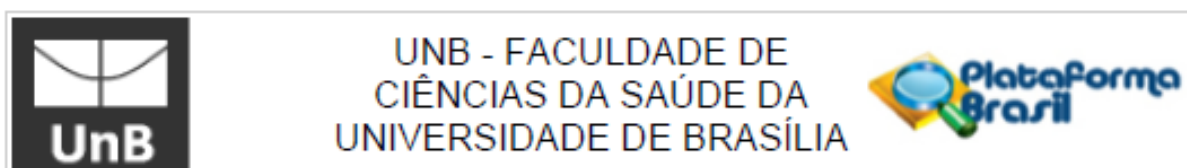
Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1294955.pdf	03/06/2019 21:39:59		Aceito
Declaração do	Declaracao_insecao_onus_hub.docx	03/06/2019	Ana Carolina	Aceito

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte CEP: 70.910-900

UF: DF Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3107-1947

E-mail: cepfsunb@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.430.101

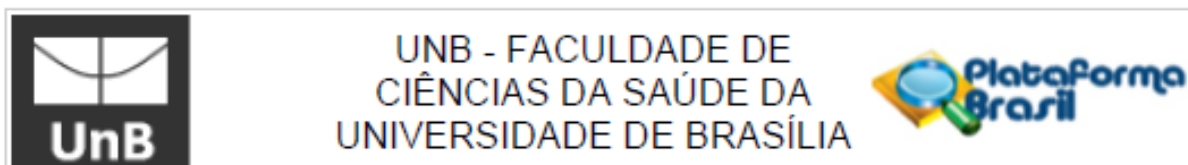
Patrocinador	Declaracao_insecao_onus_hub.docx	21:39:25	Acevedo Poppe	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Termo_ciencia_instituicao_coparticant e.docx	03/06/2019 21:38:25	Ana Carolina Acevedo Poppe	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Termo_Concordancia_odonto_hub.docx	03/06/2019 21:37:45	Ana Carolina Acevedo Poppe	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Termo_Corcodancia_instituicao_Hub.do cx	03/06/2019 21:35:15	Ana Carolina Acevedo Poppe	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE13a17anos.docx	03/06/2019 21:33:28	Ana Carolina Acevedo Poppe	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE10a12anos.docx	03/06/2019 21:33:11	Ana Carolina Acevedo Poppe	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE6a9anos.docx	03/06/2019 21:32:57	Ana Carolina Acevedo Poppe	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Tcle_responsavel.docx	03/06/2019 21:32:35	Ana Carolina Acevedo Poppe	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Tcle_adulto.docx	03/06/2019 21:32:01	Ana Carolina Acevedo Poppe	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Formsus_ficha_clinica_OL.pdf	16/04/2019 21:41:24	Ana Carolina Acevedo Poppe	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Termo_ciencia_instituicao_coparticant e_hub.pdf	16/04/2019 21:37:46	Ana Carolina Acevedo Poppe	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_pesquisa.docx	16/04/2019 21:35:34	Ana Carolina Acevedo Poppe	Aceito
Orçamento	Orcamento.docx	16/04/2019 21:34:29	Ana Carolina Acevedo Poppe	Aceito
Declaração do Patrocinador	Declaracao_insencao_Onus_hub.pdf	16/04/2019 21:34:13	Ana Carolina Acevedo Poppe	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_Concordancia_odonto_hub.pdf	16/04/2019 21:33:53	Ana Carolina Acevedo Poppe	Aceito
Cronograma	Cronograma.docx	16/04/2019	Ana Carolina	Aceito

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte CEP: 70.910-900

UF: DF Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3107-1947

E-mail: cepfsunb@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.430.101

Cronograma	Cronograma.docx	21:31:50	Acevedo Poppe	Aceito
Brochura Pesquisa	Carta_pesquisador.pdf	16/04/2019 21:31:32	Ana Carolina Acevedo Poppe	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Termo_Corcodancia_instituicao_Hub.pdf	16/04/2019 12:25:47	Ana Carolina Acevedo Poppe	Aceito
Folha de Rosto	Folha_rosto.pdf	16/04/2019 12:24:42	Ana Carolina Acevedo Poppe	Aceito

Situação do Parecer:

Pendente

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BRASILIA, 02 de Julho de 2019

Assinado por:
Marie Togashi
(Coordenador(a))

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte CEP: 70.910-900
UF: DF Município: BRASILIA
Telefone: (61)3107-1947 E-mail: cepfsunb@gmail.com