

FLAVIA RABELLO

**INDIVÍDUOS COM DOENÇAS GENÉTICAS RARAS QUE AFETAM O
DESENVOLVIMENTO ESQUELÉTICO: *VULNERABILIDADE AOS
PROBLEMAS BUCAIS***

**Faculdade de Odontologia
Universidade Federal de Minas Gerais
Belo Horizonte
2021**

Flavia Rabello

**INDIVÍDUOS COM DOENÇAS GENÉTICAS RARAS QUE AFETAM O
DESENVOLVIMENTO ESQUELÉTICO: *VULNERABILIDADE AOS
PROBLEMAS BUCAIS***

Tese apresentada ao Colegiado de Pós-Graduação em Odontologia da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do grau de Doutor em Odontologia - área de concentração em Saúde Coletiva.

Orientadora: Profa. Ana Cristina Borges de Oliveira
Coorientadora: Profa. Renata de Castro Martins

Belo Horizonte
2021

Ficha Catalográfica

R114i Rabello, Flavia.
2021 Indivíduos com doenças genéticas raras que afetam o
T desenvolvimento esquelético: vulnerabilidade aos problemas
bucais / Flavia Rabello. -- 2021.

148 f. : il.

Orientadora: Ana Cristina Borges de Oliveira.
Coorientadora: Renata de Castro Martins.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal de Minas
Gerais, Faculdade de Odontologia.

1. Doenças raras. 2. Mucopolissacaridoses. 3.
Osteogênese imperfeita. 4. Assistência odontológica para
pessoas com deficiências. 5. Vulnerabilidade em saúde. I.
Oliveira, Ana Cristina Borges de. II. Martins, Renata de
Castro. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade
de Odontologia. IV. Título.

BLACK - D047



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA



FOLHA DE APROVAÇÃO

INDIVÍDUOS BRASILEIROS COM DOENÇAS GENÉTICAS RARAS: POSSÍVEL
VULNERABILIDADE AOS PROBLEMAS BUCAIS

FLAVIA RABELLO

Tese submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Odontologia, como requisito para obtenção do grau de Doutor, área de concentração Saúde Coletiva.

Aprovada em 20 de julho de 2021, pela banca constituída pelos membros:

Profa. Ana Cristina Borges de Oliveira - Orientadora
FO-UFMG

Profa. Renata de Castro Martins
FO-UFMG

Profa. Karem Lopez Ortega
USP

Prof. Rafael Celestino Colombo de Souza
Fac. São Leopoldo Mandic

Prof. Saul Martins de Paiva
FO-UFMG

Prof. Mauro Henrique Nogueira Guimaraes Abreu
FO-UFMG

Defesa Homologada pelo Colegiado de Pós-Graduação em Odontologia em 26 / 07 /2021.

Profa. Nabela Almeida Fardes
Coordenadora do Colegiado de Pós-Graduação
Faculdade de Odontologia

Dedico este trabalho ao meu marido Hiero e minha filha Julia que tanto me apoiaram e incentivaram.

AGRADECIMENTOS

A Deus por me dar força, serenidade e iluminar meu caminho nesta jornada.

A minha família, que sempre esteve ao meu lado. Em especial, ao meu marido Hiero, companheiro de todas as horas. Obrigada por todo amor, carinho e dedicação a mim e a nossa filha!

A Julia, minha maior inspiração. Você é doce e encantadora! O seu carinho e atenção me impressionam pela sua idade. Muito obrigada minha princesa, por compreender minhas ausências e minha correria!

A Profa. Ana Cristina Borges de Oliveira, pelo imenso conhecimento compartilhado! Obrigada por me direcionar e me apoiar em toda trajetória no doutorado! Pelo carinho, cuidado e compreensão que sempre teve comigo. Você foi fundamental para concretização deste trabalho!

A Profa. Renata de Castro Martins, minha coorientadora. Obrigada por toda ajuda e dedicação. Sua colaboração foi fundamental!

Aos professores Lucas Guimarães Abreu e Mauro Henrique Nogueira Guimarães de Abreu pelo apoio na concretização deste trabalho. Obrigada pelos ensinamentos e pela excelência nas orientações!

As colegas de doutorado Natália, Heloisa, Suelen e Tahyná, pelos momentos que compartilhamos e as contribuições para realização deste trabalho!

Aos professores da banca de qualificação, pelas relevantes contribuições.

A todos os pacientes e responsáveis que concordaram em participar da pesquisa.

Aos Professores do Departamento de Odontologia Social e Preventiva e do Programa de Pós-Graduação em Odontologia da UFMG, pelos ensinamentos que levarei para sempre.

Ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da UFMG, pela oportunidade de realizar meu mestrado e doutorado em um programa de excelência e referência no país.

Finalmente agradeço à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) pelo apoio financeiro.

“Sem sonhos, a vida não tem brilho. Sem metas, os sonhos não tem alicerces. Sem prioridades, os sonhos não se tornam reais.”

Augusto Cury

RESUMO

As doenças raras apresentam ampla variabilidade de sinais e sintomas. As Mucopolissacaridoses (MPS) e a Osteogênese Imperfeita (OI) são doenças genéticas raras que afetam o desenvolvimento esquelético. Os indivíduos podem apresentar más formações craniofaciais, alterações oclusais e dentárias. Deficiências físicas e motoras podem dificultar a realização da higiene bucal. Além da dificuldade de acesso para atendimento odontológico, que podem tornar esses indivíduos mais vulneráveis aos problemas bucais. O objetivo da pesquisa foi comparar indivíduos brasileiros com doenças genéticas raras que afetam o desenvolvimento esquelético e indivíduos sem doenças raras em relação à prevalência de problemas bucais. Além disso, verificar a viabilidade da correção da má oclusão em indivíduos com OI. A tese conta com a apresentação de dois artigos científicos, um estudo transversal e uma revisão sistemática. O artigo 1 objetivou comparar a prevalência de problemas bucais de indivíduos brasileiros com doenças genéticas raras que afetam o desenvolvimento esquelético e indivíduos sem doenças raras. Foi realizado um estudo transversal, pareado por idade e sexo, com 210 indivíduos [105 com doença genética rara: MPS (n=27) / OI (n=78) e 105 sem doença rara], na faixa etária de dois a 57 anos e os pais/responsáveis. O grupo com doenças raras foi recrutado em ambulatórios médicos de serviços especializados ou de referência em doenças genéticas raras, de cinco estados brasileiros (CE, ES, MG, RJ e SP). Os indivíduos sem doença rara foram recrutados em outros ambulatórios dos mesmos hospitais. Os grupos foram examinados quanto a má oclusão, anomalias dentárias, cárie dentária e gengivite. Os pais/responsáveis responderam um questionário sobre aspectos individuais, sociodemográficos, comportamentais, história médica e odontológica dos indivíduos com e sem doença rara. O *Directed Acyclic Graph* foi utilizado para identificar possíveis variáveis de confusão. O estudo foi aprovado pelo CEP/ UFMG (CAAE 01480212.4.0000.5149 [MPS] / CAAE 54755516.4.0000.5149 [OI]). Foi realizada a análise descritiva e modelos de regressão logística binária não-ajustados e ajustados (*Odds Ratio*, método *Conditional Backward*, IC95%). A média de idade dos indivíduos examinados foi de 14,2 anos ($\pm 12,3$). No modelo final permaneceram as variáveis doença genética rara, cor da pele e renda familiar. Apenas a variável doença genética rara foi associada com os problemas bucais. Indivíduos com doença genética rara apresentaram 12,9 vezes mais chance de ter algum problema bucal (IC95% 3,7- 44,7), em comparação com indivíduos sem doença rara. Concluiu-se que indivíduos com doença genética rara apresentaram maior prevalência de problemas bucais quando comparados a indivíduos sem doença rara. O artigo 2 objetivou verificar a viabilidade da correção da má oclusão em indivíduos com OI. A busca em bases de dados identificou 22 artigos, que abrangeram 28 casos clínicos. A má oclusão foi considerada grave em 11 casos, com registros de *overjet* negativo entre 9 e 26 mm. O tratamento ortodôntico foi realizado em quatro casos, a cirurgia ortognática em cinco e o tratamento ortodôntico associado à cirurgia ortognática em 19 casos. Concluiu-se que o tratamento das más oclusões é viável em indivíduos com OI. Quando devidamente indicado, o tratamento pode proporcionar resultados estéticos e funcionais satisfatórios e com estabilidade adequada.

Palavras-chave: Doenças raras. Mucopolissacaridoses. Osteogênese imperfeita. Assistência odontológica para pessoas com deficiências. Vulnerabilidade em saúde.

ABSTRACT

Individuals with rare genetic diseases that affect skeletal development: vulnerability to oral problems

Rare diseases have a wide variability of signs and symptoms. Mucopolysaccharidoses (MPS) and Osteogenesis Imperfecta (OI) are rare genetic diseases that affect skeletal development. The individuals can present craniofacial malformations, occlusal and dental changes. Physical and motor disabilities can make oral hygiene difficult. In addition to the difficulty of accessing dental care, which can make them more vulnerable to oral problems. The objective of the research was to compare Brazilian individuals with rare genetic diseases that affect skeletal development and individuals without rare diseases in relation to the prevalence of oral problems. Also, verify the feasibility of correcting the malocclusion in individuals with OI. The thesis includes the presentation of two scientific articles, a cross-sectional study and a systematic review. Article 1 aimed to compare the prevalence of oral problems in Brazilians with rare genetic diseases that affect skeletal development and individuals without rare diseases. Was performed a cross-sectional study, paired by age and sex, with 210 individuals [105 with rare genetic disease: MPS (n = 27) / OI (n = 78) and 105 individuals without rare disease], aged from two to 57 years and parents/guardians. The group with rare diseases was recruited from medical clinics of specialized or reference services in rare genetic diseases in five Brazilian states (CE, ES, MG, RJ and SP). Those without a rare disease were recruited from other outpatient clinics in the same hospitals. The groups were examined for malocclusion, dental anomalies, tooth decay and gingivitis. Parents/guardians answered a questionnaire on the individual, sociodemographic, behavioral, medical and dental history of subjects with and without rare disease. Directed Acyclic Graph was used to identify possible confounding variables. The study was approved by CEP / UFMG (CAAE 01480212.4.0000.5149 [MPS] / CAAE 54755516.4.0000.5149 [OI]). Descriptive analysis and unadjusted and adjusted binary logistic regression models (Odds Ratio, Conditional Backward method, 95%CI) were performed. The average age of the individuals examined was 14.2 years (\pm 12.3). The variables genetic disease, skin color and family income remained in the final model. Only the rare genetic disease has been associated with oral problems. Individuals with rare genetic diseases have 12.9 times more likely to have an oral problem (95%CI 3.7-44.7) compared to individuals without a rare disease. It was concluded that individuals with rare genetic diseases have a higher prevalence of oral problems when compared to individuals without rare genetic disease. Article 2 aimed to verify the feasibility of correcting malocclusion in individuals with OI. The search in databases identified 22 articles, covering 28 clinical cases. Malocclusion was considered severe in 11 cases, with negative overjet recordings between 9 and 26 mm. Orthodontic treatment was performed in four cases, orthognathic surgery in five, and orthodontic treatment associated with orthognathic surgery in 19 cases. It was concluded that the treatment of malocclusions is feasible in individuals with OI. When appropriately indicated, the treatment can provide satisfactory aesthetic results and adequacy and with adequate stability.

Keywords: Rare diseases. Mucopolysaccharidoses. Osteogenesis imperfecta. Dental assistance for people with disabilities. Health vulnerability.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- *Directed Acyclic Graph* 51

Artigo 1

Figura 1 - *Directed Acyclic Graph* 62

Artigo 2

Figure 1 - Flowchart of the study selection process..... 85

Figure 2 - Summary of the evaluation of the methodological quality of the case reports..... 95

LISTA DE QUADROS

Quadro 1- Estabelecimentos de saúde habilitados pelo Ministério da Saúde como serviço de referência em doenças raras	19
Quadro 2 - Deficiências enzimáticas e GAGS conforme o tipo de MPS	25
Quadro 3 - Definição e categorização da variável dependente	46
Quadro 4 - Definição e categorização das variáveis independentes	47

Artigo 2

Appendix 1 - Search strategies for each electronic database.....	83
Appendix 2 - Characteristics and synthesis of case reports included in the systematic review.....	90
Appendix 3 - Critical assessment of the methodological quality of the included case reports.....	96

LISTA DE TABELAS

Artigo 1

Tabela 1 - Distribuição da amostra de acordo com as características sociodemográficas, história odontológica e condição clínica (n=210)	64
Tabela 2 - Distribuição da amostra de acordo com os tipos de problemas bucais (n=210)	65
Tabela 3 - Fatores associados com problemas bucais entre indivíduos com doenças genéticas raras e sem doenças raras. (n=210)	66

LISTA DE ABREVIATURAS

ANOI	Associação Nacional de Osteogênese Imperfeita
BFs	Bifosfonatos
ceod	Dentes decíduos cariados, extração indicada e obturados
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
COL1A1	Gene que codifica colágeno tipo 1A1
COL1A2	Gene que codifica colágeno tipo 1A2
CPOD	Dentes permanentes Cariados, Perdidos e Obturados
DAG	<i>Directed Acyclic Graph</i>
DDE	Defeitos de Desenvolvimento de Esmalte
DI	Dentinogênese Imperfeita
FAPEMIG	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais
FIV	Fator de Inflação da Variância
GAGs	Glicosaminoglicanos
HC-UFMG	Hospital da Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de Confiança
IPC	Índice Periodontal Comunitário
MPS	Mucopolissacaridoses
OI	Osteogênese Imperfeita / <i>Osteogenesis Imperfecta</i>
OIFE	<i>Osteogenesis Imperfecta Federation for Europe</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
SPSS	<i>Statistical Package for Social Science</i>

SUS	Sistema Único de Saúde
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
VIF	<i>Variance Inflation Factor</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

SUMÁRIO

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS	15
2 REFERÊNCIAL TEÓRICO	17
2.1 Doenças genéticas raras	17
2.1.1 Doenças genéticas raras que afetam o desenvolvimento esquelético	19
2.1.2 Mucopolissacaridoses.....	20
2.1.2.1 Classificação das MPS	21
2.1.2.2 Características dentárias e orofaciais de indivíduos com MPS	25
2.1.2.3 Diagnóstico e Tratamento das MPS	26
2.1.3 Osteogênese Imperfeita.....	28
2.1.3.1 Classificação da OI	29
2.1.3.2 Características dentárias e orofaciais de indivíduos com OI	31
2.1.3.3 Diagnóstico e Tratamento da OI	32
2.2 Vulnerabilidade em saúde	35
3 JUSTIFICATIVA	38
4 OBJETIVOS	40
4.1 Objetivo geral.....	40
4.2 Objetivos específicos	40
5 HIPÓTESES	41
6 METODOLOGIA.....	42
6.1 Desenho de estudo.....	42
6.2 Campo de pesquisa	42

6.3 Aspectos éticos.....	42
6.4 População do estudo	43
6.4.1 Critérios de elegibilidade.....	44
6.5 Instrumento para coleta de dados	44
6.5.1 Elenco de variáveis.....	45
6.6 Exame clínico odontológico	47
6.7 Indicadores/medidas.....	48
6.8 Calibração dos examinadores	49
6.9 Estudo piloto	49
6.10 Estudo principal	50
6.11 Processamento dos dados	50
6.11.1 Directed Acyclic Graph (DAG)	50
6.11.2 Análise estatística	51
7 RESULTADOS, DISCUSSÃO E CONCLUSÃO	53
7.1 Artigo 1	54
7.2 Artigo 2	78
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS	109
REFERÊNCIAS	110
APÊNDICES.....	125
ANEXOS.....	136
PRODUÇÃO INTELECTUAL DURANTE O DOUTORADO	139

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

Uma doença é definida como rara quando tem prevalência inferior a 65 casos por 100.000 pessoas, o que representa 1,3 casos para cada 2 mil indivíduos (BRASIL, 2019; WORLD HEALTH ORGANIZATION-WHO, 2013a). Estima-se que existam entre 5.000 e 8.000 doenças raras, que afetam 3,5 a 5,9% da população mundial, o que corresponde a 400 milhões de pessoas (BRASIL, 2019; JASON, MAXIME e ANNE-SOPHIE, 2021; NGUENGANG WAKAP *et al.*, 2020). Na Europa, são cerca de 30 milhões de indivíduos afetados por uma doença rara e na América do Norte, aproximadamente 25 milhões. No Brasil não há dados oficiais, estima-se 13 milhões de pessoas com algum tipo de doença rara (AURELIANO, 2018; BRASIL, 2019; IRIART *et al.*, 2019). Aproximadamente 70,0% das doenças afetam crianças. Cerca de 30,0% dessas crianças não sobrevivem após os cinco anos de idade (AURELIANO, 2018; BRASIL, 2019).

Em geral, as doenças raras são crônicas, degenerativas, progressivas e até mesmo incapacitantes. Na maioria dos casos a etiologia é genética, mas também pode ser decorrente de infecções (bacterianas ou virais), alergias ou por processos degenerativos, proliferativos ou tóxicos (produtos químicos, radiações) (BRASIL, 2019; MOREIRA *et al.*, 2018; SHOURICK, WACK E JANNOT, 2021; SJÖGREEN, ANDERSSON-NORINDER e BRATEL, 2015; VANZ *et al.*, 2018; WHO, 2013a).

Os indivíduos afetados podem apresentar diversas alterações físicas, mentais, comportamentais e sensoriais, com diversidade de sinais e sintomas entre as doenças ou até mesmo em indivíduos com a mesma doença, resultando no comprometimento da qualidade de vida (HANISCH *et al.*, 2018; MOLINA-GARCIA *et al.*, 2016; PRADO *et al.*, 2019).

Frequentemente, os casos de doenças raras demandam cuidados multiprofissionais, com acompanhamento contínuo de médico, fisioterapeuta, fonoaudiólogo, nutricionista, psicólogo, entre outros. Para grande parte das doenças raras não existe tratamento efetivo. Estima-se que apenas 10,0% delas possuem algum tratamento medicamentoso específico e que, muitas vezes, é de alto custo financeiro (AURELIANO, 2018; BRASIL, 2014; IRIART *et al.*, 2019).

Alterações crânio faciais e dentárias são frequentes nos indivíduos acometidos por doenças raras que afetam o desenvolvimento esquelético e podem causar, como em qualquer outro indivíduo sem a doença, distúrbios mastigatórios, de fala, quadros de dor, infecções e complicações respiratórias. Por ser minoria dentro da população geral, acabam não sendo contemplados pelas medidas implementadas por programas de saúde pública (CARNEIRO *et al.*, 2017; CARNEIRO *et al.*, 2021; DEBOSSAN *et al.*, 2021; DEPS *et al.*, 2021; PRADO *et al.*, 2019).

Devido às alterações físicas presentes, muitos deles apresentam maior dificuldade para realizarem a higiene bucal e receberem tratamento odontológico, ficando mais vulneráveis aos problemas bucais quando comparados às pessoas sem deficiência (ALLISON, HENNEQUIN e FAULKS, 2000; ALLISON e LAWRENCE, 2004; OLIVEIRA *et al.*, 2013; PRADO *et al.*, 2019; SJÖGREEN; ANDERSSON-NORINDER; BRATEL, 2015; TEIXEIRA *et al.*, 2015).

O conceito de vulnerabilidade em saúde engloba aspectos que vão além dos individuais, abrangendo dimensões coletivas e contextuais, que podem tornar o indivíduo mais suscetível a doenças ou agravos. Também compreende elementos de disponibilidade ou carência de recursos destinados à proteção das pessoas. A vulnerabilidade procura investigar o potencial do indivíduo para enfrentar os agravos à saúde (AYRES *et al.*, 2011; MUÑOZ SANCHEZ e BERTOLOZZI, 2007)

Este estudo selecionou duas doenças genéticas raras: Mucopolissacaridoses (MPS) e Osteogênese Imperfeita (OI). Ambas as doenças apresentam alterações de desenvolvimento esquelético e apresentam alta prevalência de alterações dentofaciais. Ao verificar a prevalência de problemas bucais nesses indivíduos, espera-se que as questões abordadas ao longo do estudo possam fornecer subsídios baseados em evidência científica, para o planejamento e desenvolvimento de mais ações voltadas para essa parcela da população. O número reduzido de estudos publicados em Odontologia sobre essas condições raras confirma a necessidade de dados e informações sobre os problemas bucais presentes em indivíduos com doenças genéticas raras que afetam o desenvolvimento esquelético.

2 REFERÊNCIAL TEÓRICO

2.1 Doenças genéticas raras

Cerca de 80,0% das doenças raras têm etiologia genética e é hereditária (BRASIL, 2014; WHO, 2013a). Em muitos casos, a hereditariedade da patologia é autossômica-dominante, mas também pode ser autossômica-recessiva, ligadas ao cromossomo X, assim como associadas a conjuntos de cromossomos, dissomia uniparental e mosaicismo gonadal. Com o avanço da tecnologia molecular, as informações geradas com Projeto do Genoma Humano, possibilitaram o diagnóstico molecular, que passou a fazer parte da classificação das diferentes doenças genéticas raras (MORTIER *et al.*, 2019; WRIGHT, FITZPATRICK e FIRTH, 2018).

A ampla variabilidade de sinais e sintomas das doenças genéticas raras podem ser semelhantes a doenças comuns. Algumas manifestações são evidentes ao nascimento, outras são inespecíficas ou ocorrem em fases tardias da vida, que podem dificultar o diagnóstico e causar sofrimento clínico e psicossocial, afetando a qualidade de vida dos indivíduos e de suas famílias. (BLÖß *et al.*, 2017) O itinerário terapêutico na busca por diagnóstico e tratamento levam os indivíduos com doenças genéticas raras a diversos serviços de saúde, sendo submetidos a tratamentos tardios e, muitas vezes, inadequados (AURELIANO, 2018; MOLINA-GARCIA *et al.*, 2016).

O nascimento de um indivíduo com doenças genéticas raras promove mudanças significativas em toda a rotina família, seja na demanda de cuidados especializados, na reorganização do espaço físico da casa, ou na preocupação com a saúde dos demais membros da família. A falta de informação sobre a doença, estigma e preconceito, podem provocar um grande impacto na qualidade de vida do indivíduo afetado e familiares. Além disso, a demanda de cuidados necessários muitas vezes leva um dos pais a se dedicar exclusivamente ao filho com doenças genéticas raras. Na grande maioria das vezes, a mãe assume esse papel. Essa readaptação da família repercute diretamente na condição financeira da família (AURELIANO, 2018; CARNEIRO *et al.*, 2017; DEPS *et al.*, 2016; IRIART *et al.*, 2019; MURPHY *et al.*, 2017; OLIVEIRA *et al.*, 2010; PRADO *et al.*, 2019; TEIXEIRA *et al.*, 2021). Um estudo realizado com famílias no Canadá para avaliar o impacto financeiros com o cuidado de crianças com OI, mostrou que apesar do acesso a um sistema universal de saúde,

o custo financeiro para cuidar de uma criança com OI tem impacto significativo na condição financeira das famílias (MURPHY *et al.*, 2017).

No Brasil, crianças e adolescentes com deficiência geralmente não recebem os mesmos benefícios e cuidados odontológicos dedicados à população em geral. As condições clínicas e sistêmicas destes indivíduos pode torná-los vulneráveis às doenças bucais (CARNEIRO *et al.*, 2017; DE ARAGÃO *et al.*, 2011; DEBOSSAN *et al.*, 2021; DEPS *et al.*, 2016; FLÓRIO *et al.*, 2007; GONDIM *et al.*, 2008; OLIVEIRA *et al.*, 2010; OLIVEIRA *et al.*, 2013; PRADO *et al.*, 2019; TEIXEIRA *et al.*, 2015).

Os indivíduos com doenças raras ganharam maior visibilidade no Brasil a partir da Portaria n. 2305/GM, de 2001, que instituiu uma política pública de saúde para o tratamento das doenças raras e o estabelecimento de Centros de Referência para atendimento especializado (BRASIL, 2001). Em 2014, por meio da Portaria nº 199, o Ministério da Saúde instituiu a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde (SUS). A legislação prevê a organização de uma rede de atendimento para diagnóstico e cuidado de doenças raras, contando com equipes de serviço de referência compostas por geneticista, neurologista, pediatra ou clínico-geral, psicólogo, nutricionista e assistente social (BRASIL, 2014). A saúde bucal não foi contemplada entre as diretrizes desta política, assim como a presença de um cirurgião dentista na equipe de referência (PRADO *et al.*, 2019).

Para organizar o cuidado das pessoas com doenças raras, as Diretrizes da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras classifica as doenças raras de origem genética em três grupos - anomalias congênitas, deficiências intelectuais e erros inatos do metabolismo. As anomalias congênitas são as doenças decorrentes de quaisquer alterações durante o desenvolvimento embrionário e que acarretam deformações ou comprometimento das funções orgânicas. Quanto a deficiência intelectual, são as patologias relacionada ao funcionamento cerebral e ao comportamento adaptativo do indivíduo. Os erros inatos do metabolismo são distúrbios de natureza genética causados pela deficiência na produção de enzimas pelo organismo, que pode ocorrer pela interrupção de uma via metabólica, promovendo falhas de síntese, degradação, armazenamento ou transporte de moléculas intercelulares, podendo acarretar perda de função de células, tecidos e do organismo (BRASIL, 2014).

Para garantir o acesso ao cuidado especializado e multiprofissional para a população com doenças raras, o Ministério da Saúde habilitou, até o momento, 18

serviços de referência em todo o país (BRASIL, 2019). No Quadro 1 foram descritos os serviços de referência em questão.

Quadro 1- Estabelecimentos de saúde habilitados pelo Ministério da Saúde como serviço de referência em doenças raras.

Unidade da Federação	Município	Estabelecimento
Bahia	Salvador	Associação dos Pais e Amigos dos Excepcionais
Bahia	Salvador	Hospital Universitário Prof. Edgard Santos
Ceará	Fortaleza	Hospital Infantil Albert Sabin
Ceará	Fortaleza	Hospital Universitário Walter Cantídio
Distrito Federal	Distrito Federal	Hospital de Apoio de Brasília
Distrito Federal	Distrito Federal	Hospital Materno Infantil de Brasília
Espírito Santo	Vitória	Hospital Santa Casa de Vitória
Goiás	Anápolis	Associação dos Pais e Amigos dos Excepcionais
Minas Gerais	Belo Horizonte	Hospital Infantil João Paulo II
Minas Gerais*	Juiz de Fora	Hospital Universitário de Juiz de Fora
Paraná	Curitiba	Hospital Pequeno Príncipe de Curitiba
Pernambuco	Recife	Associação de Assistência à Criança Deficiente
Rio de Janeiro	Rio de Janeiro	Instituto Fernandes Figueira
Rio Grande do Sul	Porto Alegre	Hospital das Clínicas de Porto Alegre
Santa Catarina	Florianópolis	Hospital Infantil Joana de Gusmão
São Paulo	Campinas	Hospital das Clínicas da Unicamp
São Paulo	Ribeirão Preto	Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto
São Paulo	Santo André	Ambulatório de Especialidade da Faculdade de Medicina ABC

*Habilitado pelo Ministério da Saúde em 8 de junho de 2021.

Fonte: Adaptado de Brasil (2019)

As doenças genéticas raras selecionadas para este estudo (MPS e OI) afetam a estrutura do tecido ósseo, com comprometimento craniofacial e dentário. A melhoria da saúde bucal desta população demanda acesso a cuidados odontológicos com serviços adequadamente estruturados e de alta qualidade (CARNEIRO *et al.*, 2017; CARNEIRO *et al.*, 2021; DE ARAGÃO *et al.*, 2011; DEBOSSAN *et al.*, 2021; DEPS *et al.*, 2021; OLIVEIRA *et al.*, 2010; PRADO *et al.*, 2019).

2.1.1 Doenças genéticas raras que afetam o desenvolvimento esquelético

Os ossos do esqueleto são formados a partir de dois processos principais: a ossificação intramembranosa, que dá origem aos ossos chatos e a ossificação

endocondral, que ocorre a partir de um molde cartilaginoso, que é o processo de formação dos ossos longos. Desordens na constituição dos ossos, que podem ser causadas por anomalias genéticas de origem monogênica (dominante, recessiva ou ligada ao X), desencadeiam displasias esqueléticas, que são divididas em dois grandes grupos: as disostoses e as osteocondrodismplasias (GÓMEZ *et al.*, 2021).

As disostoses resultam em morfogênese defeituosa do sistema esquelético, com alterações nos ossos, que podem envolver um ou vários ossos. Já as osteocondrodismplasias são o resultado da expressão de mutações gênicas, que são classificadas em dois grupos: as displasias, que consistem em anormalidades do crescimento ósseo ou cartilaginoso, e as osteodistrofias, que são anormalidades da textura óssea ou da cartilagem (GÓMEZ *et al.*, 2021).

As desordens podem estar presentes em diferentes regiões do corpo, inclusive na região orofacial (ZELZER e OSLEN, 2003). A característica mais comum presente nos indivíduos com doenças genéticas raras com alterações de desenvolvimento esquelético é a baixa estatura, com desproporção entre partes do corpo, como braços e pernas mais encurtados em comparação ao tronco (FOSTER *et al.*, 2014; MORTIER *et al.*, 2019).

Em 2019, o Comitê da Sociedade Internacional de Displasia Esquelética relacionou 461 tipos de desordens esqueléticas de origem genética, que são classificadas em 42 grupos com base em seus fenótipos clínicos, radiográficos e / ou moleculares (MORTIER *et al.*, 2019). As doenças genéticas raras abordadas neste estudo (MPS e OI) apresentam desordens esqueléticas que impactam no sistema estomatognático.

2.1.2 Mucopolissacaridoses

As MPS são um grupo de doenças caracterizadas como erros inatos do metabolismo, que causam acúmulo intralisossômico de glicosaminoglicanos (GAGs). A deficiência na atividade de enzimas lisossômicas específicas, envolvidas na degradação destas moléculas, causam o acúmulo intracelular de GAGs, que desencadeia uma resposta inflamatória, causando lesão nas células e tecidos, que comprometem a função de órgãos e sistemas (MUENZER *et al.*, 2017; NEULFELD e MUENZER, 2001; VIEIRA *et al.*, 2008). Considerada um grupo de doenças de

depósito lisossômico, as MPS destacam-se entre as mais frequentes do grupo (GIUGLIANI *et al.*, 2016).

São onze enzimas lisossômicas que participam do catabolismo dos GAGs, provocando sete tipos de MPS (MPS I, II, III, IV, VI, VII e IX). Todos os tipos têm herança autossômica recessiva, com exceção da MPS II, cuja herança é ligada ao cromossomo X (GIUGLIANI *et al.*, 2016; VALAYANNOPOULOS e WIJBURG, 2011)

A incidência das MPS varia de 1:25.000 a 1:52.000 nascidos vivos (GIUGLIANI *et al.*, 2016; VALAYANNOPOULOS e WIJBURG, 2011, VIEIRA *et al.*, 2008). No Brasil, não há registro oficial do número de indivíduos acometidos pela doença. Um estudo realizado por Federhen *et al.* (2020), baseado em cadastros da Rede MPS Brasil e no Instituto Vidas Raras fez uma estimativa de 1472 indivíduos com MPS no país.

O comprometimento multissistêmico é comum a todos os tipos de MPS. Os sintomas são crônicos, progressivos e se manifestam em um amplo espectro de gravidade (GIUGLIANI *et al.*, 2010, MUENZER *et al.*, 2017; NEULFELD e MUENZER, 2001). A maioria dos indivíduos não apresenta sinais e sintomas específicos ao nascer. Eles tendem a aparecer na infância e se intensificam progressivamente ao longo da vida (MUENZER, 2004).

Algumas características fenotípicas são frequentes em todos os tipos de MPS, como a baixa estatura, disostose óssea (alterações no crânio, coluna, mãos, quadril e ossos longos), limitações articulares e deficiência intelectual, dependendo do tipo e gravidade da doença. Também é comum a presença de hirsutismo (excesso de pelos no corpo em locais não usuais), problemas oculares, respiratórios e cardiovasculares. Na cavidade bucal, macroglossia, alterações de número e forma dos dentes (HENDRIKSZ *et al.*, 2015; MARTINS *et al.*, 2009; SCARPA *et al.*, 2011; SUAREZ-GUERRERO *et al.*, 2016).

2.1.2.1 Classificação das MPS

As MPS são classificadas conforme a falta ou defeito das enzimas lisossomais específicas envolvidas no processo de degradação de determinado GAG: MPS I (Hurler; Hurler- Scheie); MPS II (Hunter); MPS III (Sanfillipo); MPS IV (Morquio); MPS VI (Maroteaux- Lamy); MPS VII (Sly); MPS IX (Natowicz) (GIUGLIANI *et al.*, 2010; NEULFELD e MUENZER, 2001; STAPLETON *et al.*, 2018; SUAREZ-GUERRERO *et al.*, 2016; VALAYANNOPOULOS e WIJBURG, 2011; VIEIRA *et al.*, 2008). A MPS tipo

V apresentava a mesma deficiência enzimática da MPS I, por esse motivo esse grupo foi incorporado como MPS IS e IH/S (NUSSBAUM *et al.*, 2008).

MPS I (Síndrome de Hurler; Síndrome de Hurler-Scheie)

As síndromes de Hurler e Hurler- Scheie são subdivisões do tipo I da doença. Ambas causadas pela deficiência da enzima α -L-hialuronidase, que causa acúmulo progressivo dos GAGs heparan sulfato e dermatan sulfato (MARTINS *et al.*, 2009; NEULFELD e MUENZER, 2001; NUSSBAUM *et al.*, 2008; STAPLETON *et al.*, 2018). A síndrome de Hurler (MPS IS; 607016) é considerada a forma mais severa da doença e a síndrome de Hurler-Scheie (MPS IH/S; 607015) apresenta menos complicações e um fenótipo mais brando. Os principais sinais e sintomas desse tipo de MPS, aparecem por volta dos 4 a 18 meses de vida. Os mais comuns são a baixa estatura, presença de fâcies atípicas, opacidade das córneas, macroglossia, alterações dentárias (forma, posicionamento e/ou outras), problemas cardíacos, respiratórios e hepatoesplenomegalia (MARTINS *et al.*, 2009; NEULFELD e MUENZER, 2001; STAPLETON *et al.*, 2018; VIEIRA *et al.*, 2008).

MPS II (Síndrome de Hunter)

A MPS II (IDS; 300823), também conhecida como Síndrome de Hunter, é decorrente da deficiência da enzima iduronato-2-sulfatase. Diferente dos demais tipos de MPS, este tem herança recessiva ligada ao cromossomo X, com isso, afeta apenas homens (GIUGLIANI, 2012; NUSSBAUM *et al.*, 2008; SCARPA *et al.*, 2011; STAPLETON *et al.*, 2018; VIEIRA *et al.*, 2008).

Dividida em MPS IIA e MPS IIB. Os sinais e sintomas da MPS IIA aparecem logo nos primeiros meses de vida, e na MPS IIB por volta dos 4 anos de vida. Os indivíduos com MPS II geralmente apresentam anormalidades ósseas e limitações progressivas nas juntas, baixa estatura, problemas cardíacos, respiratórios, auditivos e de visão, mãos em forma de garra, hérnias umbilicais e inguinais. Nem todos os indivíduos apresentam alteração no sistema nervoso. Nos indivíduos com MPS IIA pode estar associado o transtorno cognitivo progressivo, hiperatividade e agressividade, enquanto nos indivíduos com MPS IIB, o comprometimento neurológico não está presente (SCARPA *et al.*, 2011; STAPLETON *et al.*, 2018).

MPS III (Síndrome de Sanfillipo)

A MPS III, ou Síndrome de Sanfillipo, ocorre por degradação incompleta do heparan sulfato. Dividida em quatro subgrupos [MPS IIIA (SGSH; 605270), MPS IIIB (NAGLU; 609701), MPS III-C (610453) e MPS III-D (GNS; 607664)]. Todos acumulam o mesmo tipo de GAG (Heparan Sulfato) e apresentam poucas diferenças clínicas entre si, que se manifestam com evidência entre dois e seis anos de idade (FEDELE, 2015; NUSSBAUM *et al.*, 2008; STAPLETON *et al.*, 2018).

Os indivíduos com MPS III geralmente manifestam problemas neurológicos, com comportamento agressivo, aumento excessivo de pelos no corpo, hepatoesplenomegalia, problemas cardíacos, respiratórios e auditivos, macroglossia, hérnia umbilical e inguinal. A degeneração neurológica é a principal complicação, que pode provocar quadros de apneia do sono, convulsões e disfagia (FEDELE, 2015).

MPS IV (Síndrome de Morquio)

Doença causada pela deficiência da enzima N-acetilgalactosamina-6-sulfatase, tanto pela falta dessa enzima, como pela produção em baixas quantidades ou ainda pela produção da enzima incapaz de realizar sua função. Subdividida em MPS IVA (MPS4A; 612222) e MPS IVB (MPS4B; 253010). A MPS IVA é a forma mais grave e mais frequente da doença. Na MPS IVB, as manifestações clínicas e fenótipos são mais brandos (HENDRIKSZ *et al.*, 2015; NUSSBAUM *et al.*, 2008; STAPLETON *et al.*, 2018). Geralmente, os indivíduos com MPS IV apresentam baixa estatura, anomalias ósseas, problemas cardíacos e respiratórios, hepatoesplenomegalia, macroglossia, opacificação de córnea, hérnias umbilicais e inguinais. Nos indivíduos com este tipo de MPS, a cognição não é afetada (HENDRIKSZ *et al.*, 2015; NEULFELD e MUENZER, 2001).

MPS VI (Síndrome de Maroteaux- Lamy)

Na MPS VI (MPS6;611542) ou Síndrome de Maroteaux-Lamy, a deficiência da enzima arilsulfatase B, causa acúmulo do GAG dermatam sulfato (NUSSBAUM *et al.*, 2008; STAPLETON *et al.*, 2018; VALAYANNOPOULOS e WIJBURG, 2011). Este tipo de MPS é clinicamente semelhante à MPS tipo I, mas com inteligência preservada. As manifestações clínicas variam de acordo com a idade e com os níveis GAG acumulados nas células, que pode ser de progressão rápida ou lenta (STAPLETON *et al.*, 2018; VALAYANNOPOULOS e WIJBURG, 2011).

MPS VII (Síndrome de Sly)

A MPS VII (GUSB;611499), ou Síndrome de Sly, é causada pela deficiência na enzima β -glucuronidase, que leva ao acúmulo de heparan, dermatan e condroitina sulfato nas células, que pode manifestar sinais e sintomas variáveis, com fenótipos diferentes (NUSSBAUM *et al.*, 2008; STAPLETON *et al.*, 2018). O indivíduo pode apresentar disostose múltipla, fâcies grosseira, alterações no fígado e córneas. Na forma grave os sintomas surgem nos primeiros meses de vida, com características clínicas mais evidentes a partir dos 2 e 3 anos de idade, com comprometimento sistêmico de evolução mais lenta e menos grave. Na forma grave da doença, as características são semelhantes ao tipo I de MPS (STAPLETON *et al.*, 2018).

MPS IX (Síndrome de Natowicz)

Este tipo de MPS (MPSIX;607071), ou Síndrome de Natowicz, é o mais raro, com baixa frequência na população de indivíduos com MPS (<1 / 1 000 000 casos). Causado pelo depósito de ácido hialurônico nas células e nos tecidos dos indivíduos afetados. (NATOWICZ *et al.*, 1996; STAPLETON *et al.*, 2018).

As manifestações clínicas mais comuns são a baixa estatura, acúmulo de massas de tecidos moles periarticulares, alterações faciais médias, presença de úvula bífida, fenda palatina, e otites frequentes. (NATOWICZ *et al.*, 1996; STAPLETON *et al.*, 2018).

O quadro 2 mostra a classificação das MPS conforme a deficiência enzimática.

Quadro 2 - Deficiências enzimáticas e GAGS conforme o tipo de MPS.

MPS	Nome	Enzima deficiente	GAGS Acumuladas
I	Hurler Hurler-Scheie	α -L-hialuronidase	DS HS
II	Hunter	Iduronato-2-sulfatase	DS+HS
IIIA	Sanfilippo A	Heparan N-sulfatase	HS
IIIB	Sanfilippo B	N-acetil- α -D-glicosaminidase	HS
IIIC	Sanfilippo C	Acetil-CoA α -glicosaminidase	HS
IIID	Sanfilippo D	acetiltransferase N-acetilglicosamina-6-sulfatase	HS
IVA	Morquio A	N-acetilgalactosamina-6-sulfatase	QS
IVB	Morquio B	β -galactosidase	QS
VI	Maroteaux- Lamy	Arylsulfatase β	DS
VII	Sly	β -glucuronidase	DS+HS+CS
IX	Natowicz	Hialuronidase	Ácido hialurônico

CD: Condroitin Sulfato; DS: Dermatan Sulfato; HS: Heparan Sulfato; SQ: Queratan Sulfato.

Fonte: Adaptado de Giugliani *et al.* (2012).

2.1.2.2 Características dentárias e orofaciais de indivíduos com MPS

Grande parte dos indivíduos com MPS apresentam alterações na cavidade bucal. Atraso na erupção dos dentes, defeitos de desenvolvimento de esmalte, alterações de anatomia e de número de dentes são manifestações comuns nesse grupo de doenças (ALPÖZ *et al.*, 2006; ANTUNES *et al.*, 2013; CARNEIRO *et al.*, 2017; CARNEIRO *et al.*, 2021; DEPS *et al.*, 2021; JAMES, HENDRIKSZ e ADDISON, 2012; KANTAPUTRA *et al.*, 2014; ONÇAG, ERTAN e CAL, 2006; PRADO *et al.*, 2019; TURRA E SCHWARTZ, 2009).

Um estudo realizado por TURRA e SCHWARTZ (2009) analisou as principais características do sistema estomatognático de 78 indivíduos com MPS. A maioria dos indivíduos foi diagnosticada com algum tipo de alteração na arcada dentária (98,4%) e na língua (95,9%), que podem comprometer as funções de mastigação e deglutição. Diversos indivíduos também apresentam língua protrusa, palato ogival, trismo e bruxismo e hipertrofia gengival (ONÇAG, ERTAN e CAL, 2006; RIBEIRO *et al.*, 2015).

A presença de má oclusão (mordida aberta anterior e mordida cruzada anterior e posterior) é frequente nos indivíduos com MPS. Quando associadas a uma dieta cariogênica e a uma escovação deficiente, a má oclusão pode atuar como fator predisponente à doença cárie (CARNEIRO *et al.*, 2021; DEPS *et al.*, 2021; JAMES, HENDRIKSZ e ADDISON, 2012; TURRA e SCHWARTZ, 2009). A qualidade da higiene bucal está relacionada ao quadro clínico do paciente, a capacidade de

motricidade e intelectual (ANTUNES *et al.*, 2013; JAMES, HENDRIKSZ e ADDISON, 2012; PRADO *et al.*, 2019; TEIXEIRA *et al.*, 2015).

Estudo realizado por Carneiro *et al.* (2021) mostrou uma frequência maior de alterações dentais e maxilomandibulares em indivíduos com MPS quando comparados a indivíduos sem MPS. Os autores observaram, por meio de radiografias panorâmicas, um percentual mais elevado de dentes supranumerários, dentes conóides, taurodontismo, dentes retidos e dilaceração radicular. Também foi identificada maior presença de rarefação óssea, lesões de furca, hipoplasia condilar e lesões ósseas radiolúcidas.

Diante das diversas alterações orofaciais e sintomas clínicos que os indivíduos com MPS podem desenvolver, é essencial que haja um acompanhamento odontológico constante dessa parcela da população. Para isso, é importante que a equipe multidisciplinar que assiste estes indivíduos tenha conhecimento das alterações orofaciais que podem estar associadas à MPS, e do impacto que podem provocar na saúde e qualidade de vida dessa parcela da população. Cientes da importância da saúde bucal para os pacientes, podem oferecer orientações adequadas para os pais/responsáveis buscarem por assistência odontológica precoce, antes da ocorrência de doenças bucais (ANTUNES *et al.*, 2013; PRADO *et al.*, 2019; RIBEIRO *et al.*, 2015).

2.1.2.3 Diagnóstico e Tratamento das MPS

A partir da suspeita clínica da doença, o diagnóstico das MPS pode ser estabelecido com a realização de exames bioquímicos específicos, para analisar a concentração de GAGs na urina, que se apresentam em níveis elevados em praticamente todos os tipos de MPS. No entanto, é importante ressaltar que valores normais de GAGs urinários não devem descartar a hipótese do diagnóstico em um paciente com quadro clínico sugestivo de MPS (GIUGLIANI *et al.*, 2010).

No período pré-natal, o diagnóstico é possível por meio da análise enzimática em amostra de vilosidade coriônica, em amniócitos ou sangue de cordão umbilical. Também pode ser confirmado pela identificação da variante patogênica no gene (GIUGLIANI *et al.*, 2016).

Diferentes técnicas laboratoriais para confirmação do diagnóstico bioquímico e/ou molecular foram disponibilizadas ao longo dos anos. No entanto, ainda é

observado um atraso no diagnóstico das MPS. Um estudo conduzido no Brasil mostrou que entre o início dos sintomas e a confirmação do diagnóstico há um intervalo de aproximadamente 4,8 anos (VIEIRA *et al.*, 2008). O desconhecimento dos profissionais, e o fato dos testes para confirmação do diagnóstico não serem amplamente acessíveis, especialmente em países em desenvolvimento podem contribuir para a demora na confirmação da doença (GIUGLIANI, 2012).

Os defeitos gênicos das MPS são bastante heterogêneos, com manifestações fenotípicas variadas em cada tipo de MPS. Nem sempre é possível determinar a gravidade do curso da doença com base no genótipo. Mas a identificação do genótipo é importante para ajudar a prever o fenótipo e para aconselhamento genético (GIUGLIANI, 2012).

A manifestação clínica da doença está relacionada ao GAG acumulado. Nos indivíduos com os tipos mais graves de MPS, os sinais e sintomas aparecem ainda na infância. Nas formas mais brandas, as manifestações são mais tardias. Por isso, muitos pacientes são diagnosticados somente na adolescência ou idade adulta. Muitos pacientes permanecem sem diagnóstico (GIUGLIANI *et al.*, 2016; VIJAY e WRAITH, 2005). Nas MPS tipo I, II e III, o acúmulo de sulfato de heparan afeta o sistema nervoso central. Já o acúmulo de sulfato de queratan, um componente importante da córnea e das cartilagens, leva a opacidade de córnea e alterações esqueléticas, que são características na MPS IV. Nos tipos de MPS que há acúmulo do sulfato de dermatan (I, II e VI), as alterações cardíacas geralmente são mais graves (GIUGLIANI, 2012; GIUGLIANI *et al.*, 2016).

O catabolismo dos glicosaminoglicanos pode ser restaurado ou normalizado com o auxílio de tratamentos disponibilizados para algumas formas de MPS. Nos tipos I, II, IVA e VI é usualmente indicada a terapia de reposição enzimática, com administração periódica, por via venosa, da enzima específica deficiente no paciente. Na forma grave de MPS I, com diagnóstico antes dos dois anos de idade, o tratamento com transplante de medula óssea/transplante de células tronco hematopoiéticas, pode ter indicação para prevenir ou retardar o dano cognitivo (GIUGLIANI *et al.*, 2010; GIUGLIANI, 2012; GIUGLIANI *et al.*, 2016).

Considerando todos os sinais, sintomas e comorbidades que envolvem as MPS, um acompanhamento regular desses indivíduos, por uma equipe multiprofissional e interdisciplinar, é fundamental. De forma a atenuar os sintomas da MPS, bem como melhorar a saúde e qualidade de vida dessa parcela da população,

é importante que haja nessa equipe a presença de um geneticista, pediatra, pneumologista, otorrinolaringologista, oftalmologista, ortopedista, neurologista, fisioterapeuta, dentista, fonoaudiólogo e psicólogo (CARNEIRO *et al.*, 2017; DEPS *et al.*, 2021; MARTINS *et al.*, 2009; TURRA e SCHWARTZ, 2009; VALAYANNOPOULOS e WIIJBURG, 2011).

2.1.3 Osteogênese Imperfeita

Também conhecida como “doenças dos ossos de vidro”, a OI é uma desordem genética rara do tecido conjuntivo, que envolve um grupo heterogêneo de doenças hereditárias, sendo na maioria das vezes autossômica dominante (SILLENCE, SENN e DANKS, 1979; VALADARES *et al.*, 2014; VAN DIJCK e SILLENCE, 2014).

A população atual do mundo é de sete bilhões de pessoas, sendo 560 mil pessoas acometidas pela OI, o que corresponde a 0,008% da população mundial (*OSTEOGENESIS IMPERFECTA FEDERATION FOR EUROPE- OIFE*, 2018; VALADARES *et al.*, 2014; VAN DIJK e SILLENCE, 2014). A OI tem uma incidência estimada de um entre 15.000 e 20.000 nascidos vivos, independente do sexo ou raça (OIFE, 2018). No Brasil não existem dados oficiais sobre a distribuição da doença na população. De acordo com a Associação Nacional de Osteogênese Imperfeita (ANOI, 2018), estima-se que existam 13.000 indivíduos com OI no país.

Os indivíduos com OI apresentam mutações na biossíntese do colágeno tipo I. O colágeno é um componente essencial de tecidos como os ossos, pele, ligamentos, tendões e dentina. O colágeno tipo I representa quase 90,0% das moléculas do colágeno do corpo. Esta molécula é composta por uma hélice tríplice formada por duas cadeias polipeptídicas idênticas A1, codificada por um gene localizado no cromossomo 17 (*COL1A1*) e uma cadeia A2, codificadas por um gene localizado no cromossomo 7 (*COL1A2*) (RAUCH *et al.*, 2010; RAUCH, TRAVERS e GLORIEUX, 2006; VALADARES *et al.*, 2014).

Mutações genéticas que alteram a quantidade e ou estrutura de colágeno tipo I ocasionam um fenótipo esquelético que varia de subclínico a letal. As características clínicas, decorrentes de uma osteopenia generalizada, acarretam baixa estatura, fragilidade óssea excessiva e deformidades ósseas (GORLIN, COHEN e HENNEKAM, 2001; RAUCH e GLORIEUX, 2004; RAUCH, TRAVERS e GLORIEUX, 2006; WALLENTIN, 2010; VAN DIJCK e SILLENCE, 2014).

A OI geralmente causa uma lassidão exagerada nos ligamentos e tendões. Esta alteração, juntamente com o número frequente de fraturas aumenta os problemas de locomoção do indivíduo (ABUKABBOS e AL- SINEEDI, 2013; HUBER, 2007; RAUCH, TRAVERS e GLORIEUX, 2006; VALADARES *et al.*, 2014; VAN DIJK e SILLANCE, 2014). Os indivíduos com OI podem desenvolver problemas de audição devido a defeitos de desenvolvimento dos ossos do ouvido médio. Outra característica comum é o afinamento da esclera (parte branca do olho), que causa uma coloração azulada (HUBER, 2007; RAUCH e GLORIEUX, 2004).

2.1.3.1 Classificação da OI

A primeira descrição científica da variabilidade fenotípica de famílias com OI foi feita por Ekman em 1788, reforçada por Holcomb, em 1931. Na tese de doutorado de Seedorf, em 1949, foi relatado em detalhes a variabilidade da OI em diferentes famílias com a síndrome (VAN DIJK e SILLANCE, 2014).

Sillence, Senn e Danks (1979), propuseram uma classificação da OI em quatro tipos, a partir de observações de características clínicas, radiológicas e gravidade da doença. O tipo I foi classificado como a forma mais leve da doença, o tipo II como letal, o tipo III como a forma mais grave e tipo IV como moderado.

OI tipo I

A OI tipo I (OI1; 166200) é autossômica dominante e acomete cerca de 50,0 a 60,0 % dos casos. O indivíduo é afetado por fraturas ósseas pós-natais ocasionais, geralmente nos ossos longos e com deformidades mínimas e pouca diminuição da estatura. A fragilidade óssea varia de leve a moderada, com tendência a reduzir na adolescência, com presença de hiperextensibilidade articular, osteoporose e escoliose idiopática. Os indivíduos apresentam perda auditiva progressiva, com surdez precoce. A esclera é azulada. Pode haver presença de dentinogênese imperfeita (DI) (RAUCH *et al.*, 2010; VALADARES *et al.*, 2014; VAN DIJK e SILLANCE, 2014).

OI tipo II

Esta forma de OI (OI2; 166210) é a mais grave e rara e pode ser autossômica dominante ou autossômica recessiva. Acomete cerca de 20,0% da população com a

doença. Em exames pré-natal podem ser identificadas fraturas intrauterinas. Os recém-nascidos acometidos apresentam extrema fragilidade óssea, com deformidades severas nos ossos longos e no tórax, por apresentarem uma disfunção generalizada do tecido conjuntivo, frequentemente associada a quadros de insuficiência cardíaca, pulmonar e pneumonia. Estes indivíduos também apresentam características clínicas de ossos moles da abóbada craniana, o rosto triangular, a esclera azul, as extremidades curtas e deformadas com múltiplas fraturas, além do arqueamento acentuado da tíbia e fraturas femorais. Ainda pode ocorrer hidrocefalia progressiva. Muitos recém-nascidos são natimortos ou vão a óbito no primeiro dia ou mês de vida (O'CONNELL e MARINI, 1999; ORMISTON e TIDEMAN, 1995; PALLOS *et al.*, 2001; RAUCH e GLORIEUX, 2004; SILLENCE, SENN e DANKS, 1979; VAN DIJK e SILLENCE, 2014).

OI tipo III

Este do tipo da doença (OI3; 259420) está presente em cerca de 15,0% dos casos. A herança pode ser autossômica dominante ou autossômica recessiva. Os indivíduos apresentam extensa fragilidade óssea e fraqueza muscular grave, o que pode gerar deformidade progressiva dos membros, com baixa estatura e limitação de mobilidade. Na vida adulta há presença de perda auditiva. A esclera azul presente na infância, desaparece gradualmente com o avanço da idade. A DI pode estar associada. Devido à presença de deformações ósseas na base do crânio, em alguns casos, pode acontecer compressão do tronco cerebral e presença de cifoescoliose. Esta compressão provoca complicações graves, como tetraplegia e insuficiência respiratória. Com isso, a expectativa de vida pode ser reduzida (O'CONNELL e MARINI, 1999; RAUCH e GLORIEUX, 2004; SILLENCE, SENN e DANKS, 1979; VAN DIJK e SILLENCE, 2014).

OI tipo IV

O tipo IV da OI (OI4; 166220) é uma variação comum do tipo I, que pode ser autossômico dominante ou, em casos raros, autossômico recessivo ou ligado ao cromossomo X. A prevalência do da OI tipo IV é de 5,0% entre indivíduos acometidos com OI. A variedade fenotípica dos afetados é grande, com a presença de características clínicas de baixa estatura, diminuição da mobilidade, fraturas vertebrais e ossos longos curvados, que tendem a diminuir com a puberdade. A

esclera é normal, mas alguns casos podem apresentar alteração de coloração, que desaparece gradualmente com o avanço da idade. A perda auditiva não é comum. A DI pode estar presente (HUBER, 2007; RAUCH e GLORIEUX, 2004; SILLENCE, SENN e DANKS, 1979).

2.1.3.2 Características dentárias e orofaciais de indivíduos com OI

Na grande maioria dos casos, a OI está associada a má oclusão e anomalias de desenvolvimento do dente (ABUKABBOS e AL-SINEEDI, 2013; DEBOSSAN *et al.*, 2021; PRADO *et al.*, 2020; RAUCH e GLORIEUX, 2004; SURENDRA *et al.*, 2013; THUESEN *et al.*, 2018).

O grau de comprometimento das alterações faciais pode variar de acordo com o tipo de OI. Nas formas mais graves, há alterações no tamanho da cabeça e subdesenvolvimento dos ossos da face. Com o terço superior da face aumentado e terço inferior reduzido, a face fica com um formato triangular (BELTRAME *et al.*, 2017; CHANG, LIN e HSU, 2007; KINDELAN *et al.*, 2003; O'CONNELL e MARINI, 1999; PRADO *et al.*, 2020; WALTIMO-SIRÉN *et al.*, 2005).

Problemas oclusais são bastante comuns em indivíduos com OI e tornam-se mais acentuados com o aumento da idade. Estudos mostram que estes indivíduos apresentam diminuição da altura facial inferior e ângulo da base do crânio reduzido. Com maior prevalência de má oclusão classe III de Angle, decorrente de hipoplasia maxilar, associada ou não a uma protrusão mandibular. Também é comum apresentarem mordida aberta e/ou mordida cruzada anterior / posterior (ABUKABBOS e AL-SINEEDI, 2013; CHANG, LIN e HSU, 2007; KINDELAN *et al.*, 2003; O'CONNELL e MARINI, 1999; PRADO *et al.*, 2020; WALTIMO-SIRÉN *et al.*, 2005).

Os indivíduos com OI podem ter um padrão de erupção tardia. Também podem apresentar agenesia, impactação de segundos molares permanentes e taurodontia (MALMGREN e NORGREN, 2002; PRADO *et al.*, 2020; THUESEN *et al.*, 2018).

A DI é decorrente de mudanças no tecido mesenquimal dentário, que alteram a estrutura e a composição da dentina. Os dentes apresentam opalescência, com coloração acinzentada, marrom ou amarelada. O esmalte é normal em espessura e a coroa do dente apresenta uma aparência bulbosa, com constrição cervical acentuada. Desgastes prematuros tornam os dentes afetados pela DI mais suscetíveis a lesões de cárie e fraturas. A progressão da cárie é lenta, devido a menor quantidade e

natureza irregular dos túbulos dentinários. O desgaste acentuado pode ser decorrente de hipomineralização e redução da microdureza da dentina exposta. As raízes são curtas e as câmaras pulpares podem se obliterar ao longo do tempo (ABUKABBOS e AL-SINEEDI, 2013; ANDERSSON *et al.*, 2017; HUBER, 2007; PALLOS *et al.*, 2001; RAUCH e GLORIEUX, 2004; RAUCH, TRAVERS e GLORIEUX, 2006; SURENDRA *et al.*, 2013).

Um estudo multicêntrico desenvolvido na América do Norte avaliou a experiência de cárie dentária em 319 indivíduos com OI e verificou que em 70,0% da amostra a experiência de cárie dentária estava presente. Segundo os autores, a presença de DI aumentou a probabilidade de desenvolver cárie dentária, quando comparada a indivíduos sem DI (MA *et al.*, 2019).

A DI é uma condição herdada geneticamente que pode ocorrer isoladamente ou em associação com a OI. Os dentes decíduos são mais severamente afetados que os dentes permanentes. DI é classificada em três tipos, tipo I, II e III. O tipo I ocorre por uma mutação do colágeno tipo I. O tipo II e III são atribuídos a mutações de genes que afetam as proteínas fosfoproteínas e sialoproteína, presentes na dentina (ABUKABBOS e AL-SINEEDI, 2013; ANDERSSON *et al.*, 2017; BELTRAME *et al.*, 2017; DONG, 2005; HUBER, 2007; PALLOS *et al.*, 2001; SURENDRA *et al.*, 2013).

A OI tipo I é subdividida em dois tipos, pela presença ou não de DI. Os indivíduos com OI tipo 1-A não apresentam DI. No OI tipo 1-B, a DI pode estar presente em ambas as dentições (O'CONNELL e MARINI, 1999; ORMISTON e TIDEMAN, 1995; MALDONADO *et al.*, 2010; RAUCH e GLORIEUX, 2004; SILLENCE, SENN e DANKS, 1979).

As alterações dentárias são importantes no diagnóstico da doença, uma vez que as formas mais brandas de OI podem, muitas vezes, ser de difícil diagnóstico (MALMGREN e NORGREN, 2002; PALLOS *et al.*, 2001).

2.1.3.3 Diagnóstico e Tratamento da OI

O diagnóstico da OI é realizado, muitas vezes, com base apenas em características clínicas. Em indivíduos com histórico familiar positivo, a triagem pré-natal de rotina por ultrassom pode obter bons resultados para o diagnóstico. No entanto, em casos que não há histórico familiar de OI, pode ocorrer perda ou erro de diagnóstico. O ultrassom, após a 14^a semana de gestação, pode detectar

anormalidades como angulações, alterações na curvatura e encurtamento dos ossos, múltiplas fraturas e bordas das costelas. A maioria dos casos diagnosticados no pré-natal por ultrassom é do tipo II e do tipo III. Os indivíduos com OI tipos I e IV podem apresentar características normais antes do nascimento (ALHARBI, 2015).

Testes moleculares de sequenciamento do exoma e testes bioquímicos do colágeno podem ajudar a confirmar cerca de 90% das mutações. Outras técnicas podem ser utilizadas, como a biopsia óssea e a medição da densidade óssea (ALHARBI, 2015; VALADARES *et al.*, 2014).

Um seguimento multidisciplinar ao longo de toda a vida é imperativo. O tratamento inclui terapia farmacológica, fisioterapia e procedimentos cirúrgicos (RAUCH e GLORIEUX, 2004). A dor é comum e deve ser alvo de seguimento. As alterações de colágeno e as deformidades ósseas podem afetar vários órgãos internos, levando a problemas secundários. Se as costelas e a coluna não se desenvolverem normalmente no indivíduo com OI, haverá menos espaço para os pulmões se expandirem. Com isso, ficam são mais vulneráveis a problemas pulmonares como pneumonia, bronquite crônica e asma. As infecções virais e bacterianas podem se tornar graves (ALHARBI, 2015).

O uso frequente de vários medicamentos para a dor podem contribuir para problemas gastrointestinais. Os olhos podem ser afetados por problemas no tecido conjuntivo, o que demanda um acompanhamento oftalmológico frequente. Cerca de 50,0% dos adultos com OI apresentam algum grau de perda auditiva (RAUCH e GLORIEUX, 2004). Testes auditivos e ressonância magnética dos canais auditivos podem identificar o comprometimento dos ossos no ouvido. Para tratamento da perda auditiva pode ser recomendado o uso de aparelhos auditivos. Em alguns casos o tratamento é a estapedectomia ou cirurgia de implante coclear (ALHARBI, 2015).

A diminuição da massa óssea e da qualidade do material ósseo causa deformidades na coluna vertebral e nos ossos longos, que podem contribuir ainda mais para o risco de fratura óssea. A deficiência de vitamina D secundária é muito comum nos indivíduos com OI devido a falta de exposição solar. Marcadores de remodelação óssea, como osteocalcina, fosfatase alcalina e telopeptídeo amino-terminal do colágeno tipo 1, são úteis para monitorar crianças com OI. O alfacalcidol, um análogo da vitamina D, é indicado na terapia medicamentosa (ALHARBI, 2015; HUBER, 2007).

Fisioterapia, cirurgias ortopédicas e reabilitação corrigem deformações e podem reduzir a fragilidade óssea. Assim como a terapia ocupacional pode ajudar nas atividades diárias. Um procedimento cirúrgico comum em pacientes com OI é a colocação de hastes de metal nos ossos longos das pernas, para fortalecer os ossos e ajudar a prevenir o risco de fraturas. Em casos mais grave de OI é necessário que os indivíduos afetados façam uso de cadeiras de rodas, aparelhos e outros auxiliares para possibilitar mobilidade. Outras terapias utilizadas em pacientes com OI são o tratamento com o hormônio do crescimento estrogênio, as terapias genéticas e o transplante de medula óssea (ALHARBI, 2015; HUBER, 2007; RAUCH e GLORIEUX, 2004).

No âmbito da odontologia, procedimentos ortodônticos e de ortopedia funcional dos maxilares são recomendados, mas há uma lacuna quanto a viabilidade da realização destes procedimentos. O tratamento pode ser de difícil execução devido a maior propensão que esses indivíduos possuem para apresentarem fraturas ósseas (HUBER, 2007; SANCHES *et al.*, 2005). Para dentes afetados pela DI, os tratamentos indicados são restaurações, próteses unitárias e próteses parciais. A constrição cervical pode dificultar a adaptação da prótese. O tratamento endodôntico de dentes afetados por DI é complexo, devido a morfologia pulpar peculiar, que pode levar a um prognóstico questionável (THUESEN *et al.*, 2018).

Na terapia medicamentosa, os bifosfonatos (BFs), intravenoso ou oral, são os fármacos mais utilizados. Estes medicamentos são análogos sintéticos não hidrolisáveis do pirofosfato. Eles não produzem tecido ósseo novo, mas diminuem a perda de osso existente. Os BFs mais utilizados nos pacientes com OI são pamidronato e alendronato. Também são opções terapêuticas o risedronato, zoledronato, ibandronato e neridronato. Pacientes que utilizam estes medicamentos apresentam resultados positivos no aumento da densidade mineral óssea, com redução nas compressões vertebrais, diminuição de fraturas, dor óssea e melhora da forma vertebral (ALHARBI, 2015; HUBER, 2007; RAUCH e GLOREUX, 2004). A dentina e o osso têm composição semelhante, mas com diferenças fisiológicas. Na dentina, como não há presença de osteoclastos, não ocorre remodelação. Com isso, os efeitos positivos apresentado pelos BFs no tecido ósseo não são aplicáveis à dentina (ANDERSSON *et al.*, 2017).

No Brasil, a Portaria n.º 2305/ 2001, do Ministério da Saúde, instituiu o tratamento medicamentoso com o pamidronato dissódico, subsidiado pelo Estado a

todo indivíduo com OI (BRASIL, 2001). Em 2013, o Ministério da Saúde aprovou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da OI pela Portaria SAS/MS nº 1.306/ 2013 (BRASIL, 2013).

O amplo espectro de características clínicas e a grande diversidade genética é um desafio para as equipes multiprofissionais que atuam no cuidado dos pacientes com OI (DEBOSSAN *et al.*, 2021; PRADO *et al.*, 2020).

2.2 Vulnerabilidade em saúde

O termo vulnerabilidade designa, em sua origem, grupos ou indivíduos fragilizados, jurídica ou politicamente, na promoção, proteção ou garantia dos seus direitos de cidadania (AYRES *et al.*, 1997; SOUSA e ERDMANN, 2015). Compartilhando conceituações da área dos Direitos Humanos, a utilização do termo vulnerabilidade em saúde, começou no início dos anos 1980, com os estudos sobre a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (MUÑOZ SANCHEZ e BERTOLOZZI, 2007).

O conceito de vulnerabilidade expressa distintas perspectivas de interpretação. É comumente empregado na área da saúde para designar a suscetibilidade de indivíduos a problemas e danos de saúde, desigualdade social e situações de iniquidade, expresso por potenciais ou não de adoecimento e de enfrentamento relacionados a indivíduos, grupos e coletividade (AYRES *et al.*, 1997; MUÑOZ SANCHEZ e BERTOLOZZI, 2007; NICHATA *et al.*, 2008).

Vulnerabilidade e risco são termos utilizados como sinônimos. Apesar de terem uma estreita relação, são distintos. O risco está inserido num contexto analítico, que procura produzir um conhecimento objetivo a partir da associação de caráter probabilístico. A vulnerabilidade tem a proposição de identificar elementos associados e associáveis aos processos de adoecimento para uma elaboração teórica particularizada, associada a todo e cada indivíduo que vive em um específico conjunto de condições (AYRES *et al.*, 2003; NICHATA *et al.*, 2008).

Na perspectiva da determinação do processo saúde-doença, considera-se que, enquanto o risco indica probabilidades, a vulnerabilidade é um indicador da iniquidade e da desigualdade social. A vulnerabilidade antecede ao risco e determina os diferentes riscos de se infectar, adoecer e morrer (AYRES *et al.*, 2006).

A vulnerabilidade é um processo dinâmico, estabelecido pela interação dos elementos que a compõe, como raça, etnia, idade, escolaridade, pobreza, suporte

social e presença de agravos à saúde. Também está associada ao nível socioeconômico, a ocupação e a nacionalidade, pois repercutem sobre o acesso à informação, aos serviços de saúde e à disponibilidade de recursos para a recuperação, os quais, por sua vez, potencializam ou diminuem a condição de vulnerabilidade (NICHATA *et al.*, 2008, SOUSA e ERDMANN, 2015).

O conceito de vulnerabilidade se articula entre a chance de exposição ao adoecimento como resultante de um conjunto de aspectos individuais, coletivos e contextuais, que acarretam maior suscetibilidade ao adoecimento e tem relação implícita em acessar recursos para proteção. O modelo de vulnerabilidade engloba três componentes interdependentes: o individual (vulnerabilidade individual), o social (vulnerabilidade social) e o programático ou institucional (vulnerabilidade programática (AYRES *et al.*, 2003).

O componente individual de vulnerabilidade refere-se ao nível e à qualidade da informação que o indivíduo dispõe sobre o problema e à capacidade de processar essas informações para incorporar ao seu cotidiano como práticas protetoras. O componente social está relacionado à obtenção de informações, que dependem de aspectos como escolarização, acesso aos meios de comunicação, barreiras culturais, poder de influenciar em políticas sociais etc. Por fim, o componente programático, que está voltado para os recursos sociais que o indivíduo necessita para se proteger de modo efetivo e democrático. De forma que o acesso e a forma de organização dos serviços de saúde englobem programas e serviços voltados à prevenção de doenças, assistência e controle (AYRES *et al.*, 2003; BERTOLOZZI *et al.*, 2009; SOUSA e ERDMANN, 2015).

A compreensão do conceito de vulnerabilidade amplia as análises que envolvem multicausalidade. Quando se trata de problemas e de necessidades de saúde, em que a complexidade do objeto da saúde requer diferentes aportes teórico-metodológicos, está implícito o caráter multidisciplinar, a fim de modificar a estrutura da teia de causalidade (BERTOLOZZI *et al.*, 2009; MUÑOZ SANCHEZ e BERTOLOZZI, 2007).

Estudos realizados em populações consideradas vulneráveis, que avaliaram as condições de saúde bucal de pacientes brasileiros com deficiência, verificaram alta prevalência de doenças bucais nesses indivíduos em comparação com pacientes saudáveis e, conseqüentemente, uma necessidade maior de tratamento odontológico (DE ARAGÃO *et al.*, 2011; DEBOSSAN *et al.*, 2021; DEPS *et al.*, 2021; FLÓRIO *et*

al., 2007; GONDIM *et al.*, 2008; OLIVEIRA *et al.*, 2013; PRADO *et al.*, 2019; TEIXEIRA *et al.*, 2015). Uma pesquisa desenvolvida em Recife avaliou a acessibilidade de 67 crianças/ adolescentes com deficiência. Os resultados mostraram que metade dos usuários que procuraram os serviços básicos de saúde bucal relataram não ter conseguido atendimento odontológico para o filho (DE ARAGÃO *et al.*, 2011). Segundo os autores, os motivos mais citados foram a indisponibilidade de vagas e a falta de adaptação dos profissionais para lidar com pessoas com deficiência, o que fomenta ainda mais a vulnerabilidade desses pacientes.

A vulnerabilidade não pode ser mensurada por instrumento. As variáveis são uma *proxy* para análise da vulnerabilidade em dimensões individual e coletiva, que permite compreender as diferenças de como cada um individualmente ou em grupo vivencia e enfrenta o processo saúde-doença (NICHATA *et al.*, 2008).

3 JUSTIFICATIVA

Alterações dentárias e craniofaciais, frequentes em indivíduos com doenças genéticas raras, podem comprometer a mastigação, a fala, respiração e estética facial, com conseqüente impacto na qualidade de vida e no convívio social. Esse fato denota a importância de uma abordagem integral, multidisciplinar e integrada com a família para o gerenciamento do cuidado.

O envolvimento do cirurgião-dentista nas equipes multiprofissionais que atuam na assistência de pacientes com doenças genéticas raras é de suma importância para o diagnóstico precoce de problemas bucais, assim como para o planejamento de ações de prevenção de doenças, tratamento, controle e promoção de saúde.

Individualmente, uma doença genética rara apresenta baixa prevalência, mas agrupada a outras doenças raras, assume proporção de problema de saúde pública. No Brasil, o direito à saúde está fundamentado na Constituição Federal e garantido pelo SUS. No entanto, as necessidades de saúde dependem de fatores muitas vezes não considerados na operacionalização das políticas, assim como a capacidade do indivíduo com doença rara procurar os serviços de saúde e a disponibilidade de meios para garantir seu acesso. Essa dificuldade é fortemente percebida em relação aos cuidados odontológicos.

A população com doenças genéticas raras é menos propensa a receber atendimento odontológico do que outros tipos de cuidados médicos. O acesso odontológico para esta população é um importante fator na busca e manutenção da saúde e bem-estar. Contextualizar a vulnerabilidade nas diferentes dimensões possibilita auxiliar no direcionamento de reformulações nas práticas de saúde para essa parcela da população.

As características dos indivíduos com MPS e OI ressaltam a importância de cuidados multiprofissionais, com profissionais qualificados para assistência desses pacientes, assim como a interação com os pais/responsáveis para o acompanhamento do cuidado no ambiente familiar. O pouco conhecimento sobre as particularidades das doenças genéticas raras, assim como a falta de experiência no cuidado de indivíduos acometidos por essas doenças, pode fazer com que os cirurgiões-dentistas se sintam inseguros para atender esses indivíduos, o que torna

esta população mais susceptíveis aos problemas bucais e com dificuldade de acesso para o cuidado odontológico.

Diante desse contexto, torna-se importante a compreensão da vulnerabilidade envolvida na ocorrência de problemas bucais em pacientes diagnosticados com doenças genéticas raras, a fim de auxiliar na prática de promoção da saúde para essa população. A análise dos aspectos envolvidos permite aprofundar o conhecimento, para fornecer subsídios para os profissionais na melhoria da assistência odontológica, assim como para orientações aos cuidadores e na formulação de políticas públicas adequadas para os indivíduos com doenças raras.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Comparar indivíduos brasileiros com doenças genéticas raras que afetam o desenvolvimento esquelético e indivíduos sem doenças raras em relação a prevalência de problemas bucais.

4.2 Objetivos específicos

Verificar se a condição genética de indivíduos brasileiros, a cor da pele, a renda familiar, a experiência odontológica, a dificuldade para encontrar um dentista para o filho, o atendimento odontológico pela rede pública de saúde e a dificuldade de transporte para ir ao serviço odontológico estão associados a prevalência de problemas bucais (má oclusão, anomalias dentárias, cárie dentária e gengivite).

Desenvolver uma revisão sistemática para verificar a viabilidade da correção da má oclusão em indivíduos com OI.

5 HIPÓTESES

Indivíduos com doenças genéticas raras que afetam o desenvolvimento esquelético têm maior prevalência de problemas bucais quando comparados a indivíduos sem doenças raras.

Indivíduos não brancos têm maior prevalência de problemas bucais quando comparados a indivíduos brancos.

Indivíduos com renda familiar baixa têm maior prevalência de problemas bucais quando comparados a indivíduos com maior renda familiar.

Indivíduos sem experiência odontológica prévia têm maior prevalência de problemas bucais quando comparados a indivíduos com experiência odontológica.

Indivíduos com dificuldade para encontrar um dentista tem maior prevalência de problemas bucais que aqueles sem dificuldade para encontrar um dentista.

Indivíduos com dificuldade de transporte para ir ao serviço odontológico têm maior prevalência de problemas bucais que aqueles sem dificuldade de transporte para ir ao serviço odontológico.

Indivíduos com dificuldade de atendimento odontológico pela rede pública de saúde têm maior prevalência de problemas bucais que aqueles sem dificuldade de atendimento odontológico pela rede pública de saúde.

6 METODOLOGIA

6.1 Desenho de estudo

Foi realizado um estudo quantitativo observacional transversal com indivíduos com doenças genéticas raras (MPS e OI) um grupo de comparação sem doenças raras. Com o intuito de controlar possíveis variáveis de confusão, o grupo de comparação foi pareado por idade e sexo. De acordo com a literatura, o emparelhamento é uma estratégia epidemiológica que torna os dados mais confiáveis quando se compara uma variável específica em dois grupos de indivíduos que são diferentes, mas com algumas características semelhantes, como sexo, idade e classe econômica (CARNEIRO *et al.*, 2017; DEBOSSAN *et al.*, 2021; DEPS *et al.*, 2021; FUNG, LAWRENCE e ALLISON, 2008; OLIVEIRA *et al.*, 2013; PRADO *et al.*, 2019).

Os dados foram coletados por meio de exame bucal dos indivíduos com doenças genéticas raras (MPS e OI) e sem doenças raras, bem como pelo preenchimento de um questionário estruturado pelos pais/responsáveis, que abordou questões relacionadas aos indivíduos com doenças genéticas raras e sem doenças raras.

6.2 Campo de pesquisa

O grupo com doenças genéticas raras foi recrutado em ambulatórios médicos de serviços de referência e unidades de cuidado especializado em MPS e OI em cinco estados brasileiros (Ceará, Espírito Santo, Minas Gerais, Rio de Janeiro e São Paulo). Os indivíduos sem doenças raras foram recrutados em outros ambulatórios dos mesmos hospitais. Nenhum dos locais disponibilizava atendimento odontológico local.

Os locais foram selecionados por conveniência geográfica e viabilidade da coleta de dados. Os dados foram coletados durante o ano 2019.

6.3 Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) (CAAE 01480212.4.0000.5149 [MPS] (ANEXO A) e

CAAE 54755516.4.0000.5149 [OI]) (ANEXO B). Os indivíduos com idade a partir de 18 anos (sem deficiência intelectual) e pais/responsáveis que concordaram em participar do estudo, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (APÊNDICE A / APÊNDICE B). Os participantes na faixa etária de oito a 17 anos e aqueles com 18 anos ou mais e deficiência intelectual (mas com capacidade de compreensão e interação) assinaram o termo de assentimento livre e esclarecido (APÊNDICE C).

Caso fosse identificado qualquer necessidade de tratamento odontológico no participante examinado, o indivíduo e/ou responsável era comunicado, orientado sobre o problema e informado sobre as unidades básicas de saúde, ou instituições de ensino superior, que prestam atendimento odontológico gratuito, na cidade ou região, para pessoas com deficiência ou não.

6.4 População do estudo

No Brasil não há registros disponíveis que caracterizam a população com MPS e OI. Sendo assim, a localização dessa parcela da população é difícil, bem como a obtenção de uma amostra representativa (DEBOSSAN *et al.*, 2021; DEPS *et al.*, 2021; IRIART *et al.*, 2019; OLIVEIRA *et al.*, 2013; PRADO *et al.*, 2019). Por isso, optou-se por uma amostra de conveniência do universo de pacientes com MPS ou OI atendidos nos locais previamente selecionados.

Os indivíduos com doenças genéticas raras e os pais/responsáveis (nos casos de crianças/ adolescentes e pacientes com deficiência intelectual) foram contatados pessoalmente, por telefone ou por e-mail. As informações de contato foram obtidas por meio da lista de registro de pacientes com MPS e com OI presente em cada uma das unidades de cuidado especializado. Os indivíduos com doenças genéticas raras e pais/responsáveis receberam uma explicação prévia da pesquisa, sendo convidados a participarem do estudo nos locais em questão. Os horários para a coleta de dados foram previamente agendados.

A coleta de dados foi realizada em uma das salas de atendimento dos ambulatórios médicos, sendo o pesquisador responsável pela aplicação do questionário e pelo exame clínico. No momento da coleta de dados estavam presentes um pesquisador, um auxiliar, o indivíduo com doenças genéticas raras e o responsável (nas situações supracitadas). A pesquisadora TDD participou da coleta de dados em

Minas Gerais, São Paulo e Espírito Santo. FR coletou dados em Minas Gerais e São Paulo e ACBO realizou a coleta de dados no Rio de Janeiro e Ceará.

Os indivíduos sem doenças raras e os pais/responsáveis (nos casos de crianças/ adolescentes com até 17 anos) foram recrutados em outros ambulatórios das mesmas unidades hospitalares. Frente a dificuldade de encontrar no ambiente hospitalar um grupo nas mesmas condições para o emparelhamento, foi determinada a proporção de 1:1. Para cada indivíduo com MPS ou OI foi incluído um indivíduo sem doença rara (grupo de comparação) e o responsável. O grupo de comparação viabilizou analisar a relação entre a condição (ter doença rara e não ter doença rara) e a vulnerabilidade aos problemas bucais.

6.4.1 Critérios de elegibilidade

A escolha das duas doenças genéticas raras (MPS e OI) para o presente estudo foi devido a prevalência alta de alterações dentofaciais nessa parcela da população e facilidade de acesso a localização de possíveis participantes nos locais previamente estabelecidos. Além disso, devido as pesquisas prévias com essas doenças raras, pacientes com MPS e OI são atendidos, desde 2014, pela clínica odontológica para crianças e adolescentes com deficiência da UFMG.

Foram considerados os seguintes critérios de inclusão para os participantes:

- 1- Indivíduos com MPS e os pais/responsáveis
- 2- Indivíduos com OI e os pais/responsáveis
- 3- Indivíduos sem doenças raras e sem outras alterações clínicas/sensoriais (deficiência física/mental, síndromes, transtorno do espectro autista, doenças crônicas/agudas, lesões progressivas ou neurodegenerativas) e os pais/responsáveis.
- 4- Indivíduos com dois anos de idade ou mais.

Os seguintes critérios de exclusão foram seguidos:

- 1- Indivíduos com OI ou MPS e indivíduos sem doenças raras que recusaram a realização do exame clínico odontológico, e pais/responsáveis.
- 2- Indivíduos com OI ou MPS e indivíduos sem doenças raras cujos pais/responsáveis se recusaram a responder o questionário.

6.5 Instrumento para coleta de dados

Um questionário estruturado, direcionado aos pais/responsáveis, abordou aspectos individuais, sociodemográficos, comportamentais, história médica e odontológica dos indivíduos com doença genética rara e sem doença rara (APÊNDICE C). O instrumento foi desenvolvido a partir de uma ampla revisão de literatura sobre o tema e com base em estudos anteriores (DEBOSSAN *et al.*, 2021; DEPS *et al.*, 2021; PRADO *et al.*, 2019). As informações sobre o tipo de MPS e OI foram obtidas a partir do prontuário médico.

A categorização étnica foi determinada por meio dos critérios estabelecidos pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) para a cor da pele: branco, preto, marrom, amarelo ou indígena (PETRUCCELLI e SABOIA, 2013). A escolaridade foi registrada por número de anos de estudo (PETRUCCELLI e SABOIA, 2013). A renda familiar foi determinada pela renda mensal total de todos os membros economicamente ativos da família de cada indivíduo e registrada em salário mínimo mensal brasileiro (junho 2021: USD 219.00) (BRASIL, 2016).

O instrumento foi aplicado aos pais/responsáveis sob a forma de entrevista, caracterizando o contato face a face entre pesquisador e entrevistado. Para garantir a validade interna do questionário, o mesmo foi previamente testado em uma amostra de 10 pais/responsáveis, cinco que possuem filho com doença rara (OI ou MPS) e cinco com filho sem doença rara, durante a fase de calibração, em Belo Horizonte, Minas Gerais. Nenhuma alteração foi realizada no instrumento.

6.5.1 Elenco de variáveis

Variável dependente

A variável dependente foi presença de problema bucal. Foram considerados os seguintes problemas bucais: má oclusão, anomalias dentárias, cárie dentária e gengivite (Quadro 3).

Quadro 3 - Definição e categorização da variável dependente.

Tipo de variável	Desmembramento da variável	Agrupamento e categorização
Má oclusão	Presença de alterações de <i>overjet</i> (aumentada / protrusão, mordida cruzada anterior, ausente), <i>overbite</i> (mordida profunda, mordida aberta anterior, ausente, superior) e mordida cruzada posterior.	0: Ausente 1: Presente
Anomalias dentárias	Presença de dente conóide, agenesia, microdontia, giroversão, defeitos de desenvolvimento de esmalte e dentinogênese imperfeita	0: Ausente 1: Presente
Cárie dentária	Presença de lesão de cárie cavitada, dentição decídua ou permanente.	0: Ausente 1: Presente
Gengivite	Análise do contorno e cor da gengiva.	0: Ausente 1: Presente

Fonte: Elaborado pela autora, 2021.

Variáveis independentes

A presença de problemas bucais nos indivíduos com doença genética rara e sem doença rara foi associada às variáveis independentes (Quadro 4).

Quadro 4 - Definição e categorização das variáveis independentes.

Tipo de variável	Desmembramento da variável	Agrupamento e categorização
Sexo	Sexo do indivíduo	0: Masculino 1: Feminino
Idade	Criança (02 -12 anos) Adolescentes / Adultos (13- 57 anos)	-----
Cor da pele	Cor da pele do indivíduo	0: Branca 1: Não branca (preta, parda e amarela)
Renda familiar	Renda mensal total de todos os membros economicamente ativos da família	0: 1 salário mínimo ^a ou mais 1: < salário mínimo
Experiência odontológica	Dificuldade para receber tratamento odontológico	0: Não 1: Sim
Dificuldade para encontrar um dentista	Teve alguma dificuldade para encontrar um dentista para o filho	0: Não 1: Sim
Dificuldade de transporte	Dificuldade de transporte para ir ao serviço de odontológico	0: Não 1: Sim
Atendimento odontológico pela rede pública de saúde	Recebe atendimento odontológico pela rede pública de saúde	0: Não 1: Sim

^a junho 2021: USD 219.00

Fonte: Elaborado pela autora, 2021.

6.6 Exame clínico odontológico

Após a aplicação do questionário, foram identificados, por meio de exame clínico, as características bucais dos indivíduos com doença rara (MPS ou OI) e sem doença rara. Foram registrados dados sobre má oclusão, anomalias dentárias, cárie dentária e gengivite (APÊNDICE D). Não foram realizados exames radiográficos.

O exame bucal foi realizado sob luz artificial (usando uma lanterna de cabeça (*Petzl Zoom head lamp, Petzl América, Clearfield, UT, USA*)). O examinado foi

posicionado em uma cadeira convencional, cadeira de rodas ou maca/cama hospitalar. A equipe foi composta por uma examinadora, que realizou a entrevista e o exame clínico e uma anotadora/organizadora, que realizou os registros na ficha clínica, o acesso dos participantes ao local do exame e a organização do material utilizado.

A examinadora estava paramentada com todo o equipamento de proteção individual necessário naquele momento (ano 2019): luvas, óculos de proteção, máscara, gorro e jaleco. Durante o exame foram utilizados os instrumentais clínicos espelho de boca (PRISMA®, São Paulo, SP, Brasil) e sonda IPC (Índice Periodontal Comunitário) (Golgran®, São Paulo, SP, Brasil). Os instrumentais clínicos, gazes e algodão utilizados durante o exame bucal foram devidamente acondicionados em embalagens de plástico filme (tipo de polipropileno-polietileno) e esterilizados por método físico (autoclave).

6.7 Indicadores/medidas

Má oclusão

A má oclusão foi registrada pela presença de alterações de *overjet* (aumentada / protrusão, mordida cruzada anterior, ausente), *overbite* (mordida profunda, mordida aberta anterior, ausente, superior) e mordida cruzada posterior (DEBOSSAN *et al.*, 2021; DEPS *et al.*, 2021; PRADO *et al.*, 2019; WHO, 2013b). Quando pelo menos uma condição foi diagnosticada, o examinado foi classificado com má oclusão.

Anomalias dentárias

Foram registrados dados sobre a presença de anomalias dentárias como dente conóide, agenesia, microdontia, giroversão, defeitos de desenvolvimento de esmalte (DDE) e DI. Por ter sido realizado somente exame clínico, a agenesia foi considerada como um possível diagnóstico (DEBOSSAN *et al.*, 2021; DEPS *et al.*, 2021; PRADO *et al.*, 2019; WHO, 2013b).

A presença de DDE foi registrada por meio do índice DDE, que avaliou presença de opacidade (demarcada ou difusa) hipoplasia ou hipomineralização (SEOW, 2014). O registro de DI foi baseado em PETERSEN e WETZEL (1998) e ABUKABBOS e AL-SINEEDI (2003). Os dentes afetados com DI apresentam uma coloração azul acinzentado ou marrom amarelado, uma dentina superficial lisa e

polida e perda de dimensão vertical (RAUCH e GLORIEUX, 2004; VAN DIJK e SILLENCE, 2014).

Cárie dentária

A cárie dentária foi identificada por meio do componente “C” do índice CPOD para dentição permanente e componente “c” do índice ceod para dentição decídua (DEBOSSAN *et al.*, 2021; DEPS *et al.*, 2021; PRADO *et al.*, 2019; WHO, 2013b), sendo considerado apenas o dente com lesão de cárie cavitada.

Gengivite

A presença de gengivite foi registrada a partir da análise do contorno e cor da gengiva (DEPS *et al.*, 2021; LOBENE *et al.*, 1986).

6.8 Calibração dos examinadores

Três examinadoras foram previamente calibradas, em duas etapas, teórica e prática. Na primeira etapa, as examinadoras realizaram uma leitura detalhada dos critérios clínicos de diagnóstico a serem utilizados. O treinamento teórico foi conduzido por um profissional especialista na área, padrão ouro, com o uso de figuras e *slides* relacionados às condições clínicas a serem pesquisadas. Foi conduzida para verificação da concordância diagnóstica inter e intra-examinadora, com um intervalo de sete dias entre os dois momentos do treinamento. Foram obtidos valores kappa entre 0,74 e 1,00, confirmando que as examinadoras se encontravam treinadas para realizarem a etapa prática da calibração.

A calibração prática das examinadoras foi realizada em dois momentos, intervalo de 10 dias entre eles. A calibração foi realizada com cinco adolescentes com doença rara (MPS ou OI) e cinco adolescentes sem doença rara, atendidos no Hospital das Clínicas da UFMG (HC-UFMG), em Belo Horizonte, Minas Gerais. A partir dos resultados foi calculado o índice Kappa. Os valores intra-examinadoras variaram de 0,78 e 1,00 (má oclusão= 1,00, anomalia dentária= 0,97, cárie dentária= 0,96 e gengivite=0,78). Os valores inter-examinadoras variaram de 0,77 e 1,00 (má oclusão= 1,00, anomalia dentária= 0,93, cárie dentária= 0,91 e gengivite=0,77).

6.9 Estudo piloto

O estudo piloto foi realizado após a fase de calibração das examinadoras. Devido ao número limitado de indivíduos com MPS e OI, esta fase da pesquisa foi conduzida com cinco indivíduos com doença rara e cinco indivíduos sem doença rara, no HC-UFMG, em Belo Horizonte. O objetivo foi avaliar a logística, a metodologia e os instrumentos utilizados para a coleta de dados.

Não houve necessidade de mudanças referentes a metodologia do estudo. Sendo assim, os participantes do estudo piloto foram incluídos na amostra final.

6.10 Estudo principal

O estudo principal foi iniciado após as fases de calibração e o estudo piloto.

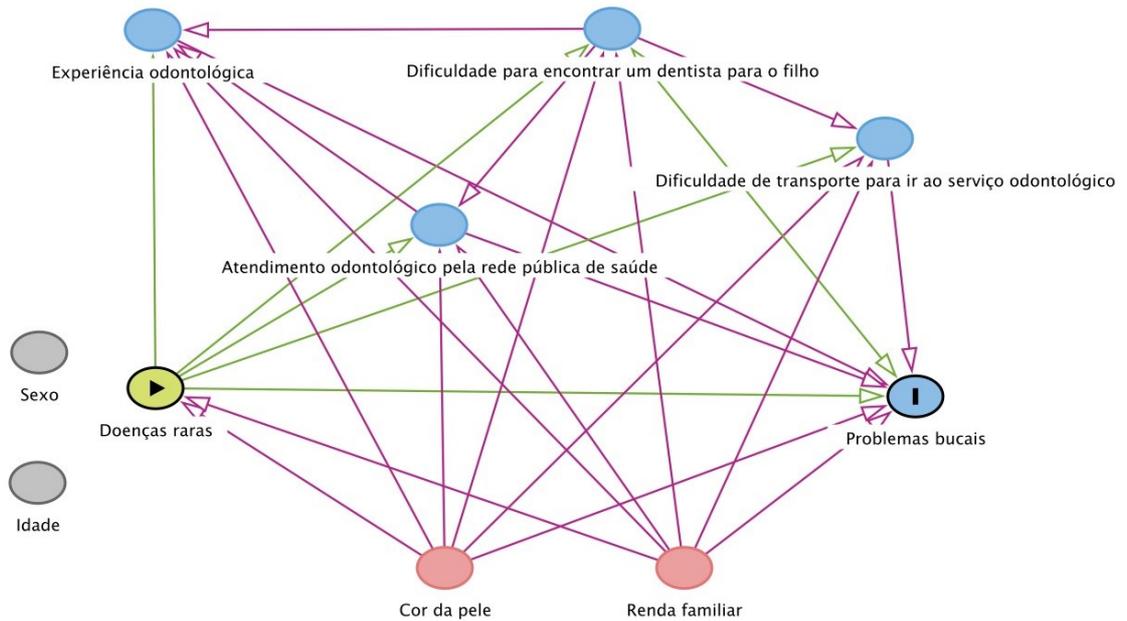
6.11 Processamento dos dados

6.11.1 *Directed Acyclic Graph* (DAG)

O DAG foi utilizado para selecionar covariáveis para ajuste estatístico. O DAG é um método gráfico-teórico com representações visuais de pressupostos causais, que auxilia na identificação de variáveis de confusão para a relação causal em questão (AKINKUGBE *et al.*, 2016; CORTES; FAERSTEIN e STRUCHINER, 2016).

Para identificar as possíveis variáveis de confusão na associação entre doença rara e problemas bucais, foram incluídos no modelo teórico do DAG os fatores sociodemográficos, história odontológica e condição clínica investigados no estudo (idade, sexo, cor da pele, renda familiar, experiência odontológica, atendimento odontológico pela rede pública de saúde, dificuldade para encontrar um dentista para o filho, dificuldade de transporte para ir ao serviço odontológico e problemas bucais).

Baseado no modelo teórico descrito, as variáveis “cor da pele” e “renda familiar” foram identificadas como confundidoras para a associação entre doenças genéticas raras e problemas bucais. Como os indivíduos foram pareados por idade e sexo, essas variáveis não entraram na construção do DAG (Figura 1).

Figura 1 - *Directed Acyclic Graph*.

Fonte: Elaborado pela autora, 2021.

6.11.2 Análise estatística

Os dados foram analisados por meio do *software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS for Windows, versão 26.0, IBM Inc, Amonk, NY, EUA)*. O processamento dos dados incluiu a codificação, entrada, edição e análise estatística.

Uma análise descritiva do perfil de cada variável foi realizada, inclusive identificando o número de não respostas ou *missing values*. Alguns dados foram agrupados, sendo esse o primeiro passo para a análise do conjunto de dados coletados ao longo do estudo. Uma descrição das frequências absolutas e relativas das variáveis foi realizada.

Modelos de regressão logística binária não-ajustados e ajustados foram realizados para estimar a *Odds Ratio (OR)* pelo método *Backward (Condicional)*, considerando-se um Intervalo de Confiança (IC) de 95% e pareamento individual para idade e sexo.

Segundo Homer e Lemeshow (1989) a regressão logística estima a chance de ocorrer um certo evento a partir de uma série de variáveis independentes. Adequada para analisar situações em que existe um conjunto de variáveis preditivas, que se correlacionam com uma variável resposta dicotômica, sendo o modelo final aquele

que apresentar o melhor ajuste matemático para explicar fatores associados ao desfecho. Quanto a eliminação *Blackward (Condicional)*, o método incorpora inicialmente todas as variáveis no modelo e após percorrer várias etapas, uma variável por vez é eliminada. Se em uma determinada etapa não houver eliminação de alguma variável, o processo é interrompido e as variáveis restantes definem o modelo final. Os resultados são expressos pela razão das chances (OR), que analisa a relação entre duas variáveis de escala nominal. Expressa a força de associação entre o evento e o grupo (FIELD, 2009).

Modelos de regressão logística dependem das estimativas dos seus coeficientes. A presença de multicolinearidade pode ocasionar problemas no ajuste do modelo e causar impactos nas estimativas dos parâmetros. O problema da multicolinearidade existe quando há uma dependência linear exata ou aproximada entre as covariáveis do modelo. Dependendo do nível de associação entre as variáveis independentes, a estimação dos parâmetros pode ficar imprecisa. Para testar a existência de colinearidade no modelo deste estudo foi utilizado o Fator de Inflação da Variância (FIV). Os valores devem ficar idealmente próximo de 1. Se forem maiores que 10 é motivo de preocupação (FIELD, 2009).

Os casos influentes foram avaliados pela distância de Cook, onde valores maiores que 1 indica influência significativa de casos. Esta medida estima o impacto da exclusão da análise de uma determinada observação. Detectar potenciais observações influentes no modelo é importante, pois casos influentes podem gerar estimativas viesadas ou não realistas dos coeficientes de regressão. Como a estimativa da razão das chances depende diretamente dos coeficientes de regressão, as observações influentes podem subestimar ou superestimar a associação dos preditores (FIELD, 2009).

Por fim, o teste de Hosmer e Lemeshow, avaliou a qualidade do modelo comparando as frequências observadas e esperadas. Este teste mede a correspondência dos valores previstos e observados da variável dependente. Ainda mostra a não significância, indicando a ausência de diferença na distribuição de valores observados e previstos (FIELD, 2009).

7 RESULTADOS, DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Serão apresentados dois artigos científicos, sendo um estudo transversal relacionado à metodologia descrita no capítulo anterior e uma revisão sistemática.

7.1 Artigo 1

Problemas bucais em indivíduos brasileiros com doenças genéticas raras que afetam o desenvolvimento esquelético

Artigo a ser submetido no periódico *Brazilian Oral Research*
(Qualis A2 / Fator de Impacto 1.508)

RESUMO

Objetivo: Comparar a prevalência de problemas bucais de indivíduos brasileiros com doenças genéticas raras que afetam o desenvolvimento esquelético e indivíduos sem doenças raras.

Metodologia: Foi realizado um estudo transversal, pareado por idade e sexo, com 210 indivíduos [105 com doença genética rara - Mucopolissacaridoses (n=27) / Osteogênese Imperfeita (n=78) e 105 sem doença rara], com idade entre dois e 57 anos e os pais/responsáveis. O grupo com doenças genéticas raras foi recrutado em ambulatórios médicos de serviços de referência e unidades de cuidado para pacientes com MPS e OI em cinco estados brasileiros. Os indivíduos sem doenças raras foram recrutados em outros ambulatórios dos mesmos hospitais. Os grupos foram examinados quanto a má oclusão, anomalias dentárias, cárie dentária e gengivite. O participante com uma, ou mais, dessas condições era classificado no grupo “problema bucal presente”. Os pais/responsáveis responderam um questionário sobre o filho (aspectos individuais, sociodemográficos, comportamentais e história médica e odontológica). O *Directed Acyclic Graphs* foi utilizado para identificar possíveis variáveis de confusão na associação entre doenças genéticas raras e ausência de problemas bucais. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais. Foi realizada a análise descritiva e modelos de regressão logística binária não-ajustados e ajustados (*Odds Ratio*, método *Conditional Backward*, IC95%). **Resultados:** A média de idade dos indivíduos examinados foi de 14,2 anos (\pm 12,3). No modelo final apenas a variável “doença genética rara” foi associada com os problemas bucais. O grupo de indivíduos com doença genética rara teve 12,9 vezes mais chance de ter algum problema bucal (IC 95% 3,7-44,7) em comparação ao grupo de participantes sem doença rara. **Conclusão:** Indivíduos brasileiros com doenças genéticas raras que afetam o desenvolvimento esquelético apresentaram maior prevalência de problemas bucais quando comparado a indivíduos sem doença rara.

Palavras-chave: Doenças raras. Mucopolissacaridoses. Osteogênese Imperfeita. Assistência Odontológica para Pessoas com Deficiências.

INTRODUÇÃO

Uma doença é definida como rara quando tem prevalência inferior a 65 casos por 100.000 pessoas (World Health Organization-WHO, 2013a). Individualmente, uma doença rara apresenta baixa prevalência. Mas, quando agrupada a outras doenças raras, o impacto epidemiológico é bastante significativo e assume proporção de problema de saúde pública (WHO, 2013a; Moreira et al, 2018; Iriart et al., 2019; Shourick, Wack e Jannot, 2021). Estima-se que existam entre 5.000 e 8.000 doenças raras que afetam 3,5 - 5,9% da população mundial, o que corresponde a 400 milhões de pessoas (Shourick, Wack e Jannot, 2021). No Brasil, há uma projeção de 13 milhões de pessoas diagnosticadas com alguma doença rara (Brasil, 2019).

As doenças raras geralmente são doenças crônicas, degenerativas, progressivas e até mesmo incapacitantes, com demanda contínua de cuidados multiprofissionais (Molina-García et al., 2016; Moreira et al, 2018; Vanz et al., 2018; Iriart et al., 2019). A maioria delas é de origem genética (80,0%), sendo hereditárias em muitos casos (WHO, 2013a; Moreira et al, 2018; Vanz et al., 2018; Shourick, Wack e Jannot, 2021). Os sinais e sintomas podem variar entre essas doenças, assim como entre indivíduos com a mesma condição, resultando inclusive no comprometimento da qualidade de vida (Foster et al., 2014; Molina-García et al., 2016; Hanisch et al., 2018; Iriart et al., 2019; Prado et al., 2019; Deps et al., 2021; Debossan et al., 2021).

Um dos comprometimentos das doenças genéticas raras envolve o desenvolvimento esquelético (estrutura óssea e articular), que forma um grupo com mais de 400 tipos de doenças. As alterações esqueléticas podem estar presentes em diferentes regiões do corpo, inclusive na região orofacial (Molina-García et al., 2016; Prado et al., 2019; Prado et al., 2020). As

Mucopolissacaridoses (MPS) e a Osteogênese Imperfeita (OI) são duas dessas doenças genéticas raras. Nelas, os indivíduos afetados apresentam diversas alterações dentofaciais (Abukabbos e Al-Sineedi, 2013; Prado et al., 2019; Carneiro et al., 2021; Debossan et al., 2021; Deps et al., 2021).

Alterações dentofaciais podem aumentar a prevalência de problemas bucais, comprometendo diversos aspectos funcionais, como respiração, mastigação, fala e estética. Dentre esses problemas bucais estão as más oclusões, anomalias dentárias, cárie dentária e doenças periodontais. Além dos problemas bucais, na maioria dos casos, esta população tem dificuldade de acesso aos cuidados odontológicos. Essa realidade pode aumentar ainda mais a suscetibilidade aos problemas bucais (Foster et al., 2014; Molina-García et al., 2016; Hanisch et al., 2018; Prado et al., 2019; Debossan et al., 2021; Deps et al., 2021). Considerando o conceito de vulnerabilidade em saúde, a abordagem da suscetibilidade do indivíduo às doenças e agravos, deve analisar a interação dos aspectos individual, social e programático (Mattheus, 2010; Pinto et al., 2019).

Identificar se os problemas bucais são mais prevalentes em indivíduos com doenças genéticas raras quando comparadas à população geral, é de grande importância para o desenvolvimento de políticas públicas e formulação de estratégias de promoção da saúde e de intervenção que considerem todo o arcabouço da causalidade dessas doenças (Foster et al., 2014; Molina-García et al., 2016; Hanisch et al., 2018; Vanz et al., 2018; Prado et al., 2019; Carneiro et al., 2021; Debossan et al., 2021; Deps et al., 2021). Neste contexto, este estudo objetivou comparar a prevalência de problemas bucais de indivíduos brasileiros com doenças genéticas raras que afetam o desenvolvimento esquelético e indivíduos sem doenças raras.

METODOLOGIA

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) (CAAE 01480212.4.0000.5149 [MPS] / CAAE 4755516.4.0000.5149 [OI]).

Foi desenvolvido um estudo transversal com 210 participantes, sendo 105 com doenças genéticas raras que afetam o desenvolvimento esquelético [MPS (n=27) / OI (n=78)] e 105 sem doença rara, com idade entre dois e 57 anos e os pais/responsáveis. O grupo com doenças raras foi recrutado em ambulatórios médicos de serviços de referência e unidades de cuidado especializado em MPS e OI. Considerando a dificuldade de acesso a esta população, o estudo realizou a coleta em cinco estados brasileiros (Ceará, Espírito Santo, Minas Gerais, Rio de Janeiro e São Paulo). Nenhum dos locais disponibilizava atendimento odontológico local.

Os indivíduos sem doença rara foram recrutados em outros ambulatórios dos mesmos hospitais. Para ser incluído nesse grupo o participante não poderia ter nenhuma doença rara e nenhuma outra alteração clínica/sensorial (deficiência física/mental, síndromes, transtorno do espectro autista, doenças crônicas/agudas, lesões progressivas ou neurodegenerativas)

Os grupos foram pareados por sexo e idade. Devido à dificuldade de se encontrar um grupo, nas mesmas condições de emparelhamento e sem alterações sistêmicas no ambiente hospitalar, foi escolhida uma proporção de 1:1 para os grupos.

Coleta de dados

A coleta de dados envolveu exame bucal dos participantes e a administração de um questionário para os pais/responsáveis. Foram abordados aspectos sócio-demográficos e história odontológica dos indivíduos com doença rara e sem doença rara. No caso de indivíduos com 18 anos ou mais de idade, sem comprometimento intelectual, o próprio indivíduo que foi examinado e respondeu o questionário. O instrumento foi adaptado a partir do questionário

utilizado por Prado et al. (2019) e por Deps et al. (2021). Os dados foram coletados durante o ano 2019.

O tipo de doença rara (MPS ou OI) foi identificado pelo prontuário médico do paciente. A cor da pele foi registrada a partir dos critérios estabelecidos pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (Petruccelli e Saboia, 2013). A renda familiar foi determinada pela renda mensal total de todos os membros economicamente ativos da família, registrada em termos do salário mínimo mensal brasileiro (junho 2021: USD 219.00) (Instituto De Pesquisa Econômica Aplicada-Ipea data, 2021).

O exame bucal aconteceu em uma sala de atendimento médico, sob luz artificial (uso de lanterna de cabeça *Petzl Zoom head lamp, Petzl America, Clearfield, UT, USA*), sendo utilizado espelho de boca (PRISMA®, São Paulo, SP, Brasil) e sonda IPC (Índice Periodontal Comunitário) (Golgran®, São Paulo, SP, Brasil). O examinado era posicionado em uma cadeira convencional, cadeira de rodas ou maca/cama hospitalar. Os examinadores utilizaram equipamentos de proteção individual adequados para evitar infecção cruzada. Não foram realizados exames radiográficos.

O desfecho analisado foi a presença de problemas bucais, sendo os indivíduos com doença genética rara e sem doença rara examinados quanto a má oclusão, anomalias dentárias, cárie dentária e gengivite. O participante diagnosticado com pelo menos uma dessas condições bucais era classificado na categoria “problema bucal presente”.

A má oclusão foi registrada a partir da presença de pelo menos uma das seguintes condições: alterações de *overjet* (aumentada / protrusão, mordida cruzada anterior, ausente), *overbite* (mordida profunda, mordida aberta anterior, ausente, superior) e mordida cruzada posterior (WHO, 2013b; Prado et al., 2019; Deps et al., 2021).

Foram registrados dados sobre a presença de anomalias dentárias como dente conóide, agenesia, microdontia, giroversão, defeitos de desenvolvimento de esmalte (DDE) e

dentinogênese imperfeita (DI). Por ter sido realizado somente exame clínico, a agenesia foi considerada como um possível diagnóstico (Prado et al., 2019; Deps et al., 2021). A presença de DDE foi registrada por meio do Índice DDE (Seow, 2014). O registro de DI foi baseado em Petersen & Wetzell (1998) e Abukabbos & Al-Sineedi F (2003).

A cárie dentária foi avaliada de acordo com os critérios de diagnóstico da WHO. O número de dentes com cárie (presença de lesão cavitada) foi registrado para dentição decídua e permanente (WHO, 2013b; Prado et al., 2019; Deps et al., 2021). A presença de gengivite foi registrada a partir da análise do contorno e cor da gengiva (Deps et al., 2021; Lobene et al., 1986).

Processo de calibração

O exame bucal foi realizado por três examinadoras previamente calibradas. Esse processo aconteceu em duas etapas, sendo uma teórica e uma prática. Primeiramente foi conduzido um treinamento teórico por meio da análise de imagens das condições clínicas investigadas. A calibração prática ocorreu em dois momentos (intervalo de 10 dias), com cinco adolescentes com doenças raras (MPS/OI) e cinco adolescentes sem doença rara, em um dos locais selecionados para o estudo (Minas Gerais). Os resultados evidenciaram, para as condições clínicas investigadas, valores kappa intra-examinadoras entre 0,78 e 1,00 (má oclusão= 1,00, anomalia dentária= 0,97, cárie dentária= 0,96 e gengivite=0,78). E valores de kappa inter-examinadoras entre 0,77 e 1,00 (má oclusão= 1,00, anomalia dentária= 0,93, cárie dentária= 0,91 e gengivite=0,77).

Estudo piloto

Esta etapa foi realizada após o processo de calibração, com cinco indivíduos com doenças genéticas raras (MPS/OI) e cinco indivíduos sem doença rara e com os

pais/responsáveis, em um dos locais selecionados para o estudo (Minas Gerais). Como não houve necessidade de mudanças referentes a metodologia da pesquisa, os participantes do estudo piloto foram incluídos na amostra final.

Directed Acyclic Graph (DAG)

Antes da análise dos dados, foi utilizado um método gráfico-teórico com representações visuais de pressupostos causais denominado *Directed Acyclic Graph (DAG)*, que vem sendo cada vez mais utilizado em estudos epidemiológicos. O DAG é utilizado para selecionar covariáveis para ajuste estatístico e auxilia na identificação de potenciais fatores de confusão para a relação causal em questão (Akinkugbe et al., 2016; Prado et al., 2019).

Para identificar as possíveis variáveis de confusão na associação entre doenças genéticas raras e problemas bucais, foram incluídos no modelo teórico do DAG os fatores sociodemográficos, história odontológica e condição clínica investigados no estudo (cor da pele, renda familiar, experiência odontológica, atendimento odontológico pela rede pública de saúde, dificuldade para encontrar um dentista para o filho, dificuldade de transporte para ir ao serviço odontológico e problemas bucais). Como os indivíduos foram pareados por idade e sexo, essas variáveis não entraram na construção do DAG.

Baseado no modelo teórico descrito, as variáveis “cor da pele” e “renda familiar” foram identificadas como confundidoras para a associação entre doença genética rara e problemas bucais (Figura 1).

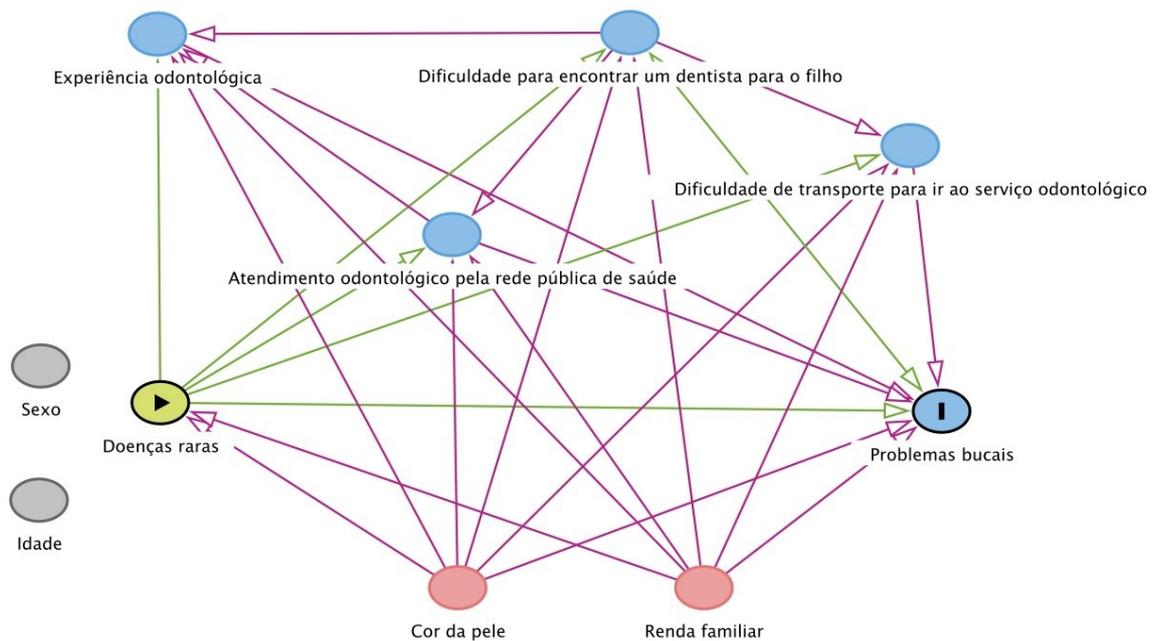


Figura 1 - *Directed Acyclic Graph*.

Análise estatística

Os dados foram analisados por meio do *software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS for Windows, versão 26.0, IBM Inc, Amonk, NY, EUA)*. Foi realizada a análise descritiva dos dados e modelos de regressão logística binária não-ajustados e ajustados para estimar *Odds Ratio (OR)* pelo método *Conditional Backward*, considerando-se um Intervalo de Confiança (IC) de 95% e pareamento individual para idade e sexo.

Modelos de regressão logística dependem das estimativas dos seus coeficientes. A presença de multicolinearidade pode ocasionar problemas no ajuste do modelo e causar impactos nas estimativas dos parâmetros. Por isso, para mensurar a colinearidade dos dados foi utilizado o Fator de Inflação de Variância (FIV). A distância de Cook foi utilizada para avaliar casos influentes. Por fim, o teste de Hosmer & Lemeshow foi utilizado para mensurar a correspondência dos valores previstos e observados da variável dependente, considerando um valor de $p < 0,05$ (Field, 2009). O cálculo de poder a posteriori foi desenvolvido no programa GPower versão 3.1.9.4, considerando a amostra alcançada, o nível de confiança de 95% e a

proporção de pares discordantes para o desfecho problemas bucais entre casos e controles pareados.

RESULTADOS

A média de idade dos 210 participantes examinados foi de 14,2 anos ($\pm 12,3$) e a mediana de 9,5 anos. A maioria deles era do sexo feminino ($n=113 / 53,8\%$). Considerando os 105 indivíduos com doenças genéticas raras, 27 tinham diagnóstico de MPS, sendo oito tipo I (29,7%), cinco tipo II (18,5%), três tipo III (11,1 %), dois deles eram tipo IV (7,4%) e nove tipo VI (33,3%). Sobre os 78 indivíduos com OI, 37 foram diagnosticados com OI tipo I (47,4%), 22 tipo III (28,3%), quatro tipo IV (5,1%) e 11 ainda não tinham o tipo de OI definido (14,1%). O registro do tipo de OI não estava registrado no prontuário de quatro pacientes (5,1%).

A Tabela 1 apresenta as características sociodemográficas, história odontológica e condição clínica dos participantes, de acordo com a condição genética.

Tabela 1- Distribuição da amostra de acordo com as características sociodemográficas, história odontológica e condição clínica (n=210).

CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA	CONDIÇÃO GENÉTICA		Total n (100,0%)
	Com doença rara n (%)	Sem doença rara n (%)	
Estado			
Ceará	7 (50,0)	7 (50,0)	14
Espírito Santo	36 (64,3)	20 (35,7)	56
Minas Gerais	42 (42,9)	56 (57,1)	98
São Paulo	10 (45,5)	12 (54,5)	22
Rio de Janeiro	10 (50,0)	10 (50,0)	20
Cor da pele			
Branca	31 (33,7)	61 (66,3)	92
Não branca (Preta/Parda/Amarela)	74 (62,7)	44 (37,3)	118
Renda familiar^a (Salário mínimo^b)			
< 1	4 (28,6)	10 (71,4)	14
≥ 1	99 (52,1)	91 (47,9)	190
Experiência odontológica			
Sim	95 (49,0)	99 (51,0)	194
Não	10 (62,5)	6 (37,5)	16
Atendimento odontológico pela rede pública de saúde			
Sim	83 (60,6)	54 (39,4)	137
Não	22 (30,1)	51 (69,9)	73
Dificuldade para encontrar um dentista para o filho^c			
Sim	50 (78,1)	14 (21,9)	64
Não	45 (34,6)	85 (65,4)	130
Dificuldade de transporte para ir ao serviço odontológico^c			
Sim	25 (86,2)	4 (13,8)	29
Não	70 (42,4)	95 (57,6)	165
Problemas bucais^d			
Presente	102 (57,0)	77 (43,0)	179
Ausente	3 (9,7)	28 (90,3)	31

^a Missing values / ^b Salário mínimo mensal brasileiro (junho 2021) = USD 219,00

^c Registro dos 194 participantes com experiência odontológica / ^d Má oclusão, anomalias dentárias, cárie dentária e gengivite.

Considerando a condição genética dos indivíduos examinados, os problemas bucais identificados no estudo foram descritos na tabela 2.

Tabela 2- Distribuição da amostra de acordo com os tipos de problemas bucais (n=210).

PROBLEMAS BUCAIS	CONDIÇÃO GENÉTICA		Total n (100,0%)
	Com doença rara n (%)	Sem doença rara n (%)	
Má oclusão			
Ausente	14 (24,1)	44 (75,9)	58
Presente	91 (59,9)	61 (40,1)	152
Anomalias dentárias			
Ausente	18 (21,2)	67 (78,8)	85
Presente	87 (69,6)	38 (30,4)	125
Cárie dentária			
Ausente	71 (43,8)	91 (56,2)	162
Presente	34 (70,8)	14 (29,2)	48
Gengivite			
Ausente	76 (44,4)	95 (55,6)	171
Presente	29 (74,4)	10 (25,6)	39

No modelo final permaneceram as variáveis “doença genética rara, cor da pele e renda familiar”. Os valores de FIV para estas variáveis apresentaram valores próximo de 1: doença rara (1.094), cor da pele (1.084) e renda familiar (1.016). Com isso, pode-se assumir que a colinearidade não foi problema no modelo de regressão. As distâncias de Cook mostraram resultados inferiores a 1, indicando que não há casos influentes no modelo. Com o resultado de 0,099, no teste de Hosmer & Lemeshow, o ajuste do modelo final foi considerado adequado. Apenas a variável “doença rara” foi associada com os problemas bucais (Tabela 3). O grupo de indivíduos com doença genética rara teve 12,9 vezes mais chance de ter algum problema bucal (IC 95% 3,7-44,7), em comparação ao grupo de participantes sem doença rara.

Tabela 3 - Fatores associados com problemas bucais entre indivíduos com doenças genéticas raras e sem doenças raras. (n=210).

Variável	Frequência dos problemas bucais	Odds Ratio não ajustado (IC 95%)	Valor de p	Odds Ratio ajustado (IC 95%)	Valor de p
Doença rara					
Ausente (N=105)	97,1%	1	<0,001	1	<0,001
Presente (N=105)	73,3%	12,4 (3,6-42,2)		12,9 (3,7-44,7)	
Cor da pele					
Branca (n=92)	80,4%	1	0,087	1	0,538
Não branca (n=118)	89,0%	2,0 (0,9-4,3)		0,8 (0,3-1,8)	
Renda familiar					
1 salário mínimo ou mais (n=190)	84,2%	1	0,399	1	0,185
Menos de 1 salário mínimo (n=14)	92,9%	2,4 (0,3-19,3)		4,2 (0,5-34,8)	

IC- Intervalo de confiança; OR - *Odds Ratio*

Considerando um intervalo de confiança de 95%, um OR não ajustado igual a 12,4, uma amostra total de 105 indivíduos e uma proporção de pares discordantes igual a 25,7%, a potência bicaudal a posteriori do poder do teste foi de 99,4%.

DISCUSSÃO

A análise dos problemas bucais de indivíduos com doenças genéticas raras requer uma abordagem multicausal. Desse modo, é possível verificar os aspectos que podem aumentar a suscetibilidade dessa parcela da população as doenças ou agravos, bem como a disponibilidade de recursos e acesso para o cuidado e proteção (Mattheus, 2010; Pinto et al., 2019).

Alterações no crescimento crânio facial e anomalias dentárias são frequentes em indivíduos com doenças genéticas raras que afetam o desenvolvimento esquelético, o que podem predispor problemas de oclusão. Posição alterada dos dentes na arcada, alterações na estrutura óssea e na formação dentária, quando associadas a uma dieta cariogênica e a uma escovação deficiente, podem atuar como fatores predisponentes às doenças cárie e gengivite (Prado et al., 2019; Prado et al., 2020; Carneiro et al., 2017; Debossan et al., 2021; Deps et al., 2021). A suscetibilidade à cárie dentária não depende só de elementos individuais, mas também de fatores coletivos e contextuais (Matheus, 2010; Prado et al., 2019).

As MPS e OI são doenças que afetam o desenvolvimento esquelético e apresentam ampla variabilidade fenotípica entre os tipos das doenças. Alterações físicas e motoras presentes na maioria dos indivíduos com essas doenças raras podem aumentar a dificuldade para realização da higiene bucal. Isso torna esses indivíduos mais susceptíveis aos problemas bucais quando comparados a indivíduos com outras deficiências e à população normotípica (Sjögreen et al, 2015; Carneiro et al., 2017; Prado et al., 2019, Deps, et al., 2021).

Pela dificuldade para realizar a higiene bucal, muitos indivíduos com doenças genéticas raras, mesmo quando adolescentes e adultos, necessitam da ajuda de uma pessoa para realizarem essa tarefa. No entanto, muitas vezes os pais e cuidadores podem realizar essa tarefa de forma inadequada por falta de informações, ou até mesmo não a realizar, aumentando a suscetibilidade de problemas gengivais e cárie dentária (Sjögreen et al., 2015; Molina-García et al., 2016; Prado et al., 2019; Carneiro et al., 2017; Deps et al., 2021). Estudo desenvolvido em um estado brasileiro com 70 participantes com doenças raras (MPS/OI) e 70 sem doença rara mostrou que o grupo com doenças raras foi mais vulneráveis à doença cárie (Prado et al., 2019). De acordo com os autores, indivíduos com higiene bucal inadequada e com OI ou MPS tiveram chance maior de serem diagnosticados com cárie dentária.

Os resultados do presente estudo mostraram que, quando comparado ao grupo de participantes normotípicos, o grupo com doenças genéticas raras apresentou maior chance de ser identificado com algum problema bucal. A presença de má oclusão e de anomalias dentárias foram os problemas mais prevalentes. Essa alta frequência de má oclusão em indivíduos com MPS e OI pode ser explicada pela ocorrência de displasias esqueléticas, que alteram o desenvolvimento ósseo do crânio e da face. Um estudo realizado por Carneiro et al. (2021), mostrou maior frequência de alterações dentais e maxilomandibulares em indivíduos com MPS quando comparados à indivíduos sem MPS. Assim como, na revisão sistemática realizada por

Prado et al. (2020), que constatou que a má oclusão de classe III com mordida cruzada anterior é a mais frequente em indivíduos com OI em comparação com indivíduos sem OI.

A alta prevalência de problemas bucais nos indivíduos com doenças genéticas raras, principalmente de má oclusão e de anomalias dentárias, sinaliza a necessidade de atendimento odontológico para essa parcela da população. No entanto, o desconhecimento das particularidades das doenças raras pela maioria dos cirurgiões-dentistas, bem como a falta de experiência no atendimento desses pacientes, faz com que esses profissionais se sintam inseguros para atendê-los, tornando essa parcela da população ainda mais suscetível às doenças bucais. Além de dificultar muito o acesso dessa parcela da população para atendimento odontológico tanto na rede pública quanto na rede privada. (Sjögreen et al., 2015; Carneiro et al., 2017; Prado et al., 2019; Deps et al., 2021).

Profissionais qualificados para o atendimento desta população são fundamentais para a oferta de um serviço odontológico humanizado e de qualidade. Um estudo realizado por Hanisch et al. (2018), na Alemanha, mostrou que 20,0% dos pais de indivíduos com doenças genéticas raras tiveram dificuldade para encontrar um dentista para cuidar do filho. Também revelaram que muitos dentistas não tinham conhecimento e experiência adequados no tratamento de doenças raras e encaminhavam os pacientes para centros de especialidades odontológicas.

A amostra do presente estudo não apresentou associação com as variáveis experiência odontológica, dificuldade para encontrar um dentista e dificuldade de transporte para ir ao serviço de saúde. Entretanto, deve-se considerar que os participantes foram recrutados em centros de atendimento ou unidades de referência para doenças genéticas raras. Por isso, são pacientes que já estabeleceram um vínculo de tratamento com a rede de atenção a saúde do Sistema Único de Saúde (SUS), que pode contribuir por mais assistência e informações sobre saúde bucal.

Apesar da existência de um sistema universal de saúde no Brasil, estudos mostraram que a dificuldade de acesso à serviços odontológicos é um obstáculo que pode afetar o cuidado com a saúde bucal de pessoas com deficiência no país. Crianças e adolescentes brasileiras com deficiência geralmente não recebem os mesmos benefícios e cuidados odontológicos dedicados à população em geral, ficando mais suscetíveis aos problemas bucais (Carneiro et al., 2017; Prado et al., 2019).

O gerenciamento da complexidade da demanda de cuidados de indivíduos com doenças raras, com consultas médicas frequentes, terapias e hospitalizações, faz com que muitos pais expressem importância maior a tratamentos médicos, não atribuindo atenção devida à condição odontológica (Carneiro et al., 2017; Prado et al., 2019; Daps et al., 2021). Como muitas doenças genéticas raras não têm tratamento ou medicação disponíveis, o acompanhamento por equipe multiprofissional proporciona a estes indivíduos e seus familiares, orientações de cuidados que são fundamentais (Iriart et al., 2019; Prado et al., 2019). Nesse contexto de atenção multidisciplinar, é essencial que a equipe de profissionais que assiste esses indivíduos tenha conhecimento das alterações orofaciais e problemas bucais normalmente presentes nos pacientes com doenças genéticas raras. O fato dos pais e cuidadores receberem informações adequadas sobre os cuidados com a saúde bucal, incluindo orientação sobre a necessidade de consulta odontológica preventiva, é algo que pode fazer toda a diferença no cuidado e qualidade de vida dos indivíduos com doenças raras.

A maioria das doenças genéticas raras manifestam sinais e sintomas no início da vida e ocorrem em famílias menos favorecidas economicamente, embora a triagem neonatal e o acompanhamento genético sejam ações previstas em políticas públicas de saúde do Brasil. No entanto, no SUS, o número de doenças testadas pela triagem neonatal ainda é restrito (apenas seis doenças genéticas raras são rastreadas), o que dificulta, ou inviabiliza, que pessoas mais carentes tenham acesso à detecção precoce de um número maior de doenças genéticas raras

(Melo et al., 2020). Além disso, os serviços especializados em genética médica ainda são poucos e estão localizados em grandes centros urbanos, o que dificulta o acesso e o deslocamentos das famílias que residem em municípios menores e distantes. Esse deslocamento muitas vezes é difícil e demanda custos extras para uma população geralmente de baixa renda (Aureliano et al., 2018; Moreira et al., 2018; Iriart et al., 2019).

Dificuldade de diagnóstico precoce, falta de conhecimento sobre a doença, escassez de profissionais e de serviços de saúde qualificados fazem parte de uma realidade vivenciada pela maioria dos indivíduos com doença genética rara (Aureliano et al., 2018; Moreira et al., 2018; Iriart et al., 2019; Prado et al., 2019). Uma pesquisa desenvolvida por Iriart et al. (2009), mostrou que os itinerários terapêuticos desta população, na busca por diagnóstico e assistência, são influenciados pelo contexto social.

O presente estudo não encontrou associação significativa das variáveis cor da pele e renda familiar com problemas bucais. Níveis maiores de vulnerabilidade econômica e social são demonstrados nas populações de cor preta, parda e indígena no Brasil, o que podem repercutir na vida das famílias de indivíduos com doenças raras e potencializar a dificuldade de acesso a profissionais e serviços de saúde qualificados (Pinto et al., 2019; Prado et al., 2019). A vulnerabilidade social está muito presente na prevalência de doenças raras no Brasil. Estudo realizado por Pinto et al. (2019) mostrou que as famílias brasileiras de indivíduos com doença rara vivenciam uma carga econômica significativa na renda familiar.

Os custos com tratamento odontológico são onerosos, o que ressalta a importância de abordagens preventivas para o cuidado dos pacientes com doenças raras (Carneiro et al., 2017; Prado et al., 2019; Debossan et al., 2021). Um estudo realizado com famílias no Canadá para avaliar o impacto financeiros com o cuidado de crianças com OI, mostrou que apesar do acesso a um sistema universal de saúde, o custo financeiro para cuidar de uma criança com OI tem impacto significativo na condição financeira das famílias. Na legislação brasileira está previsto

para a população em situação de vulnerabilidade social, o benefício de prestação continuada, conhecido como BPC, que inclui pessoas com deficiência. Há também o Programa Bolsa Família, destinado a transferência de renda a famílias carentes (Pinto et al., 2019).

Em 2014, a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras instituiu diretrizes para organização de uma linha de cuidado para pessoas com doenças raras no âmbito do SUS, abrangendo todos os níveis de atenção. Esta legislação foi importante para dar visibilidade as pessoas com doenças raras no Brasil (Brasil, 2014; Iriart et al, 2019; Pinto et al., 2019; Melo et al., 2020). Entretanto a saúde bucal não foi contemplada entre as diretrizes desta política, assim como a presença de um cirurgião dentista na equipe de referência (Brasil, 2014; Prado et al., 2019). A Política Nacional de Saúde Bucal contempla uma rede de assistência à pessoa com deficiência no SUS (Brasil, 2018). Mas entre as legislações estabelecidas e a realidade dos indivíduos com doenças raras há uma grande lacuna. A carência de políticas públicas e programas de saúde bucal voltados para indivíduos com condições raras de saúde tornam esta parcela da população mais suscetíveis aos problemas bucais.

Limitações devem serem consideradas neste estudo, como a utilização de questionário para coleta de dados, que pode conter viés de memória dos entrevistados. Por ser um estudo transversal, não é possível inferir relações causais. No entanto, a presença de grupo de comparação e a utilização da ferramenta DAG, para identificar possíveis variáveis de confusão, buscaram minimizar influências na relação da associação dos problemas bucais com as doenças genéticas raras.

Identificar a prevalência de problemas bucais nesta população e as condições que estão associadas possibilita aprofundar o conhecimento, para fornecer subsídios para os profissionais na melhoria da assistência odontológica, assim como para orientações aos cuidadores e na formulação de políticas públicas adequadas. Os indivíduos com doenças genéticas raras são minoria na população geral, muitas vezes não tem a mesma visibilidade de outros grupos

populacionais. Políticas públicas que garantam o direito fundamental à saúde, a integralidade da atenção, com garantia de acesso aos serviços de saúde e com profissionais qualificados, são fundamentais para atuar na suscetibilidade aos problemas bucais dessa parcela da população.

CONCLUSÃO

Os indivíduos brasileiros com doenças genéticas raras que afetam o desenvolvimento esquelético apresentaram maior prevalência de problemas bucais quando comparados aos indivíduos sem doença rara.

AGRADECIMENTOS

Este estudo foi parcialmente financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais- Brasil (FAPEMIG); Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código Financeiro 001; Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico- Brasil (CNPq) e Pró-Reitoria de Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (PRPq / UFMG).

REFERÊNCIAS

1. WHO-World Health Organization [homepage]. Priority Medicines for Europe and the World 2013, 2013a. Available at https://www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/Ch6_19Rare.pdf Accessed: March 16 2020.
2. Moreira MCN, Nascimento MAFD, Horovitz DDG, Martins AJ, Pinto M. When rarity is an asset: political activism for the rights of persons with rare diseases in the Brazilian Unified National Health System. *Cad Saude Publica*. 2018 Feb 5;34(1):e00058017. Portuguese, English.

<https://doi.org/10.1590/0102-311X00058017>

3. Iriart JAB, Nucci MF, Muniz TP, Viana GB, Aureliano WA, Gibbon S. From the search for diagnosis to treatment uncertainties: challenges of care for rare genetic diseases in Brazil. *Cien Saude Colet*. 2019 Sep 26;24(10):3637-3650. English.
<https://doi.org/10.1590/1413-812320182410.01612019>
4. Shourick J, Wack M, Jannot AS. Assessing rare diseases prevalence using literature quantification. *Orphanet J Rare Dis*. 2021 Mar 20;16(1):139.
<https://doi.org/10.1186/s13023-020-01639-7>
5. Brasil. Ministério da Saúde. Biblioteca Virtual em Saúde. Dia Mundial das Doenças Raras. 2019. Available at:
<http://bvsmms.saude.gov.br/ultimas-noticias/2909-28-02-dia-mundial-das-doencas-raras> Accessed: April 26 2021. Portuguese.
6. Molina-García A, Castellanos-Cosano L, Machuca-Portillo G, Posada-de la Paz M. Impact of rare diseases in oral health. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2016 Sep 1;21(5): e587-94. <https://doi.org/10.4317/medoral.20972>
7. Vanz AP, van de Sande Lee J, Pinheiro B, Zambrano M, Brizola E, da Rocha NS, Schwartz IVD, de Souza Pires MM, Félix TM. Health-related quality of life of children and adolescents with osteogenesis imperfecta: a cross-sectional study using PedsQL™. *BMC Pediatrics*. 2018; 18(1):95
<https://doi.org/10.1186/s12887-018-1077-z>
8. Foster BL, Ramnitz MS, Gafni RI, Burke AB, Boyce AM, Lee JS, Wright JT, Akintoye SO, Somerman MJ, Collins MT. Rare bone diseases and their dental, oral, and craniofacial manifestations. *J Dent Res*. 2014 Jul;93(7 Suppl):7S-19S.
<https://doi.org/10.1177/0022034514529150>

9. Hanisch M, Wiemann S, Bohner L, Kleinheinz J, Jung S. Association between Oral Health-Related Quality of Life in People with Rare Diseases and Their Satisfaction with Dental Care in the Health System of the Federal Republic of Germany. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 Aug 13;15(8):1732. <https://doi.org/10.3390/ijerph15081732>
10. Prado HV, Carneiro NCR, Perazzo MF, de Abreu MHNG, Martins CC, Borges-Oliveira AC. Assessing a possible vulnerability to dental caries in individuals with rare genetic diseases that affect the skeletal development. *Orphanet J Rare Dis*. 2019 Jun 18; 14(1):145. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1114-5>
11. Deps TD, França EC, Valadares ER, Nicolau B, Pordeus IA, Borges-Oliveira AC. Oral health of Brazilian individuals with mucopolysaccharidosis. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2021 Feb;22(1):13-19. <https://doi.org/10.1007/s40368-020-00508-y>
12. Debossan SAT, Deps TD, Prado HV, de Abreu MHNG, Borges-Oliveira A C *Spec Care Dentist*. 2021. Access to oral health care services for individuals with rare genetic diseases affecting skeletal development.
13. Prado HV, Teixeira SA, Rabello F, Vargas-Ferreira F, Borges-Oliveira AC, Abreu LG. Malocclusion in individuals with osteogenesis imperfecta: A systematic review and meta-analysis. *Oral Dis*. 2020. <https://doi.org/10.1111/odi.13715>
14. Abukabbos H, Al-Sineedi F. Clinical manifestations and dental management of dentinogenesis imperfecta associated with osteogenesis imperfecta: Case report. *Saudi Dent J*. 2013 Oct;25(4):159-65. <https://doi.org/10.1016/j.sdentj.2013.10.004>
15. Carneiro NCR, Duda Deps T, Campos França E, Ribeiro Valadares E, Almeida Pordeus I, Borges-Oliveira AC. Oral health of children and adolescents with mucopolysaccharidosis and mother's Sense of Coherence. *Spec Care Dentist*. 2017 Sep;37(5):223-229. <https://doi.org/10.1111/scd.12238>

16. Carneiro NCR, Abreu LG, Milagres RMC, Amaral TMP, Flores-Mir C, Pordeus IA, Borges-Oliveira AC (2021). Dental and maxillomandibular incidental findings in panoramic radiography among individuals with mucopolysaccharidosis: a cross-sectional study. *Journal of Applied Oral Science*, 29
17. Mattheus DJ. Vulnerability related to oral health in early childhood: a concept analysis. *J Adv Nurs*. 2010 Sep;66(9):2116-25.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2010.05372.x>
18. Pinto M, Madureira A, Barros LBP, Nascimento M, Costa ACCD, Oliveira NV, Albernaz L, Campos DS, Horovitz DDG, Martins AJ, Moreira MCN. Complex care, high cost, and loss of income: frequent issues for families of children and adolescents with rare health conditions. *Cad Saude Publica*. 2019 Sep 9;35(9):e00180218. Portuguese. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00180218>
19. Petruccelli JL, Saboia AL (Orgs). *Características étnico-raciais da população: classificações e identidades*. Rio de Janeiro: IBGE. 2013. 208 p. Available from: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv63405.pdf>. Accessed: April 4 2021. Portuguese.
20. Ipeadata [homepage] Brasil: Instituto De Pesquisa Econômica Aplicada, cited 2021 Mar 04. Available from: https://scholar.google.com.br/scholar?hl=pt-BR&as_sdt=0%2C5&q=ipeadata&oq=IPEA. Accessed: April 26 2021. Portuguese.
21. WHO-World Health Organization. *Oral Health Surveys. Basic methods*. 6 ed. Geneva: World Health Organization, 2013b. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/97035/1/9789241548649_eng.pdf?ua=1. Accessed: June 30 2020.

22. Seow WK. Developmental defects of enamel and dentine: challenges for basic science research and clinical management. *Aust Dent J.* 2014 Jun;59 Suppl 1:143-54.
<https://doi.org/10.1111/adj.12104>
23. Petersen K, Wetzel WE. Recent findings in classification of osteogenesis imperfecta by means of existing dental symptoms. *ASDC J Dent Child.* 1998 Sep-Oct;65(5):305-9, 354.
24. Lobene RR, Weatherford T, Ross NM, Lamm RA, Menaker L. A modified gingival index for use in clinical trials. *Clin Prev Dent.* 1986 Jan-Feb;8(1):3-6.
25. Akinkugbe AA, Sharma S, Ohrbach R, Slade GD, Poole C. Directed Acyclic Graphs for Oral Disease Research. *J Dent Res.* 2016 Jul;95(8):8539.
<https://doi.org/10.1177/0022034516639920>
26. Field A. *Descobrimos a estatística usando o SPSS [recurso eletrônico] / Andy Field; tradução Lorí Viali. – 2. ed. – Dados eletrônicos. - Porto Alegre: Artmed, 2009. Portuguese.*
27. Sjögreen L, Andersson-Norinder J, Bratel J. Oral health and oromotor function in rare diseases--a database study. *Swed Dent J.* 2015;39(1):23-37.
28. Melo DG, Silva, AAD, Husny ASE, Ferraz VEDF. Competency Profile in Genetics for Physicians in Brazil: A Proposal of the Brazilian Society of Medical Genetics and Genomics. *Rev Bras Educ Med.* 2020; 43:440-450.
<https://doi.org/10.1590/1981-5271v43suplemento1-20180257.ING>
29. Aureliano WA. Family Therapeutic Trajectories: rare hereditary diseases involving long-term suffering. *Cien Saude Colet.* 2018 Feb;23(2):369-380. Portuguese.
<https://doi.org/10.1590/1413-81232018232.21832017>
30. Brasil. Portaria no 199, de 30 de janeiro de 2014. Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). 2014.

Available from:

http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_20

14.html Accessed: April 21 2021. Portuguese.

31. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. A saúde bucal no Sistema Único de Saúde [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2018. 350 p: il.

Available from:

https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saude_bucal_sistema_unico_saude.pdf.

Accessed: June 30 2020. Portuguese.

7. 2 Artigo 2

Orthodontic treatment and orthognathic surgery for individuals with osteogenesis imperfecta: a systematic review

Artigo submetido no periódico *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*.

(Qualis - Odontologia A3 / Fator de Impacto 1.781) (ANEXO C)

ABSTRACT

Objective: To verify the viability of the correction of malocclusion in individuals with osteogenesis imperfecta (OI).

Methods: A systematic review was developed involving searches in the Medline via PubMed, Ovid, Web of Science, Scopus, LILACS, and Embase from databases' date of inception until April/ 2021. The grey literature (OpenGrey) and Google Scholar were also searched. The protocol was registered in the International Prospective Register of Systematic Reviews under number CRD42018114217. Data extraction was conducted by two researchers. Studies describing orthodontic treatment, orthognathic surgery or orthodontic treatment combined with orthognathic surgery for the correction of malocclusion in individuals with OI were eligible. The methodological quality of the articles was appraised using the case report assessment tool proposed by the Joanna Briggs Institute. The results were synthesized qualitatively.

Results: The 22 case reports included in the present review involved a total of 28 clinical cases. Fifteen patients had type I OI, two had type III and four had type IV. The type of OI was not described in seven cases. Malocclusion was considered severe in 11 cases, with records of negative overjet between nine and 26 mm. Orthodontic treatment was performed in four cases, orthognathic surgery was performed in five cases and orthodontic treatment combined with orthognathic surgery was performed in 19 cases. All treated cases had favorable clinical results. In seven cases, the use of bisphosphonates was discontinued during treatment. Overall, the methodological quality of the articles included was satisfactory.

Conclusion: Based on the analyzed cases, which reported only cases with successful results, treatment for malocclusion is viable in individuals with OI. When duly indicated, treatment can be performed with orthodontic treatment, orthognathic surgery or a combination of both, providing satisfactory esthetic and functional results with adequate stability.

Keywords: osteogenesis imperfecta; malocclusion; craniofacial abnormalities; orthodontics; orthognathic surgery; dental care for disabled.

INTRODUCTION

Osteogenesis imperfecta (OI), also known as brittle bone disease, is a rare genetic disease that affects 1:15,000 to 1:20,000 live births [1]. In most cases, OI is of an autosomal dominant origin, with the altered synthesis of type I collagen due to mutations in the *COL1A1* and *COL1A2* genes [1-3]. The disease is characterized by osteopenia and frail bones, with the possibility of multiple fractures and progressive bone deformities. Joint hyperlaxity, low stature, bluish sclera and hearing loss have also been reported [2-5].

The Sillence classification is based on clinical characteristics, radiological findings and the inheritance pattern and classifies the disease into four types. Type I OI is the mildest and most common form, with few or no fractures and bone deformities. Type II is lethal in the prenatal period. Type III is the severe form, with the occurrence of multiple fractures and progressive deformities. Type IV is a moderate form of the disease, with broad clinical variability [1-2, 6]. A redefinition of the Sillence classification performed by the Nosology Group of the International Skeletal Dysplasia Society included type V, which is a moderate form of the disease characterized by the formation of hyperplastic calluses [1].

OI is associated with diverse dental and craniofacial abnormalities, the most prevalent of which are a triangular face, dentinogenesis imperfecta and malocclusion [7-11]. Abnormal bone growth and head size can lead to maxillary hypoplasia, mandibular prognathism or both, which predisposes the individual to Angle class III malocclusion. Occlusal problems are also found, such as open bite and anterior and/or posterior crossbite [10-14]. These occlusal disorders can compromise chewing function, speech and facial esthetics, exerting a negative impact on social aspects and quality of life [15-16].

Orthodontic intervention and/or orthognathic surgery for the correction of malocclusion in individuals with OI may be feasible [12, 17], but the treatment might be difficult due to the greater risk of fractures among these individuals [8]. There is no cure for OI, but bisphosphonates are administered to inhibit the osteoclasts and consequently reduce the incidence of fractures. Bisphosphonates, however, may impair orthodontic movement.

There are no defined treatment protocols for correcting malocclusion in individuals with OI. Awareness of information on this issue may be helpful in improving the clinical practice of oral health practitioners who devote their time to provide care to these individuals. Therefore, the aim of the present study was to perform a systematic review to verify the viability of the correction of malocclusion in individuals with OI, synthesizing the information of the literature on orthodontic treatment, orthognathic surgery or a combination of both.

METHODS

Protocol and registration

The present systematic review was performed following the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) [18]. The protocol was registered in the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) under number CRD42018114217.

Eligibility criteria

Studies describing orthodontic treatment, orthognathic surgery or orthodontic treatment combined with orthognathic surgery for the correction of malocclusion in individuals with OI were eligible. No restrictions were imposed regarding language or year of publication. Abstracts presented at conferences, literature reviews and case reports that did not describe these treatment modalities for individuals with OI were excluded.

The question that guided this systematic review was: Is it viable to correct malocclusion in individuals with OI?

P (Patients) = Individuals with OI (any type, any sex, any age)

I (Intervention) = Orthodontic treatment, orthognathic surgery or a combination.

C (Comparison) = No comparison.

O (Outcome) = Correction of the malocclusion (primary outcome). Adverse effects (secondary outcome).

Databases and search strategy

Searches were performed in six electronic databases: Medline via PubMed (National Library of Medicine), Ovid (Wolters Kluwer), Web of Science (Clarivate Analytics), Scopus (Elsevier), LILACS, and Embase, from databases' date of inception until April/ 2021. Indexed terms (MeSH) and synonyms were used for the search in PubMed and adjustments were made to the search strategy for the other databases, depending on the characteristics of each database. The search strategies employed for each database are displayed in Table 1. Hand searches were also performed of the reference lists of the studies included in the review and searches were performed in Google Scholar and OpenGrey, limited to the first 200 references in each database [19]. Manual searches in the reference lists of included articles were also carried out. Duplicates were identified using the EndNote program (End Note[®], Clarivate Analytics, Philadelphia, USA) and removed.

Appendix 1- Search strategies for each electronic database.

Database	Search Strategy
PubMed	orthodontic OR malocclusion OR orthognathic surgery OR dentofacial orthopedics AND “osteogenesis imperfecta” OR “Lobstein disease” OR “brittle bone disease” OR “glass bone disease” OR “fragilitas ossium” OR “collagen disease” OR “Adair-Dighton disease” OR “Adair-Dighton syndrome” OR “Aplasia periostalis” OR “Blegvad- Haxthausen syndrome” OR “Blue sclera syndrome” OR “Blue sclerotics and brittle bones” OR “Blue scleras and fragilitas osseum” OR “Brittle bones and blue sclerae” OR “Dark sclerotics and fragilitas osseum” OR “Periostal dysplasias” OR “Periostal dystrophia” OR “Eddowes disease” OR “Eddowes disease syndrome” OR “Ekman syndrome” OR “Ekman-Lobstein syndrome” OR “Fetal rickets” OR “Fragile bones” OR “Fragilitas ossium heriditaria tarda” OR “Fragilitas vitrea osseum” OR “Hereditary fibrous osteodysplasia” OR “Hereditary hypoplasia of the mesenchyme” OR “Lobstein's disease” OR “Molities osseum” OR “Osseous fragility” OR “Osteogenesis imperfecta congenita” OR “Osteogenesis imperfecta tarda” OR “Osteomyopathia” OR “Osteoporosis foetalis” OR “Osteitis parenchymatosa chronica” OR “Porak-Durante disease” OR “Rachitis congenita” OR “Spurway syndrome” OR “ Spurway-Eddowes syndrome” OR “Triad of Van der Hoeve” OR “Van der Hoeve syndrome” OR “Van der Hoeve-De Kleyn syndrome” OR “Vrolik's disease OR Vrolik's disease syndrome”
Web of Science	Same as PubMed
Ovid	Same as PubMed
Lilacs	Same as PubMed
Scopus	orthodontic OR malocclusion OR “orthognathic surgery” OR “dentofacial orthopedics” AND “osteogenesis imperfecta” OR “Lobstein disease” OR “brittle bone disease” OR “glass bone disease” OR “fragilitas ossium” OR “collagen disease” OR “Adair-Dighton disease” OR “Adair-Dighton syndrome” OR “Aplasia periostalis” OR “Blegvad- Haxthausen syndrome” OR “Blue sclera syndrome” OR “Blue sclerotics and brittle bones” OR “Blue scleras and fragilitas osseum” OR “Brittle bones and blue sclerae” OR “Dark sclerotics and fragilitas osseum” OR “Periostal dysplasias” OR “Periostal dystrophia” OR “Eddowes disease” OR “Eddowes disease syndrome” OR “Ekman syndrome” OR “Ekman-Lobstein syndrome” OR “Fetal rickets” OR “Fragile bones” OR “Fragilitas ossium heriditaria tarda” OR “Fragilitas vitrea osseum” OR “Hereditary fibrous osteodysplasia” OR “Hereditary hypoplasia of the mesenchyme” OR “Lobstein's disease” OR “Molities osseum” OR “Osseous fragility” OR “Osteogenesis imperfecta congenita” OR “Osteogenesis imperfecta tarda” OR “Osteomyopathia” OR “Osteoporosis foetalis” OR “Osteitis parenchymatosa chronica” OR “Porak-Durante disease” OR “Rachitis congenita” OR “Spurway syndrome” OR “ Spurway-Eddowes syndrome” OR “Triad of Van der Hoeve” OR “Van der Hoeve syndrome” OR “Van der Hoeve-De Kleyn syndrome” OR “Vrolik's disease OR Vrolik's disease syndrome”
Embase	Same as Scopus

Selection of studies

Papers were selected by two independent reviewers (F.R. and H.V.P.) in two stages. Titles and abstracts were analyzed in the first stage and a high level of agreement was found between the two reviewers regarding the inclusion/exclusion of references (Kappa value: 0.908). In the second stage, references preselected based on the title and abstract were submitted to full-text analysis and those that met the eligibility criteria were included in the present review.

Divergences of opinion between the reviewers were discussed with a third reviewer (S.A.T.) until a consensus was reached.

Data extraction

Two reviewers (F.R. and H.V.P.) extracted the following data from the articles included in the present review: authors, year of publication, type of OI, sex, age, medications used by the patients, characteristics of the occlusion, orthodontic treatment, surgical procedures, complications during and after surgery, follow-up period and outcomes.

Appraisal of methodological quality

The methodological quality of the studies included in the present review was appraised using the case report assessment tool proposed by the Joanna Briggs Institute. The items of interest were clarity in the description of the demographic characteristics, medical history, clinical status, results, treatment procedure, post-intervention clinical status, adverse events and recommendations furnished for the case. Each parameter was classified as "yes" (adequate description of item, indicating low risk of bias), "no" (inadequate description of item, indicating high risk of bias), "unclear" (unclear description of item) or "not applicable" (when the item did not apply to the case report) [20].

Synthesis of results

The results were synthesized qualitatively. Characteristics of the procedures and results were described for orthodontic treatment, orthognathic surgery and orthodontic treatment combined with orthognathic surgery.

RESULTS

Selection of articles

The searches of the databases led to the retrieval of 667 publications. After the selection process involving the analysis of the titles/abstracts and full texts, 22 case reports met the established eligibility criteria and were included in the present systematic review [12, 17, 21-40]. Searches in Google Scholar and OpenGrey did not yield any additional references. The flowchart displayed in Figure 1 illustrates the article selection process.

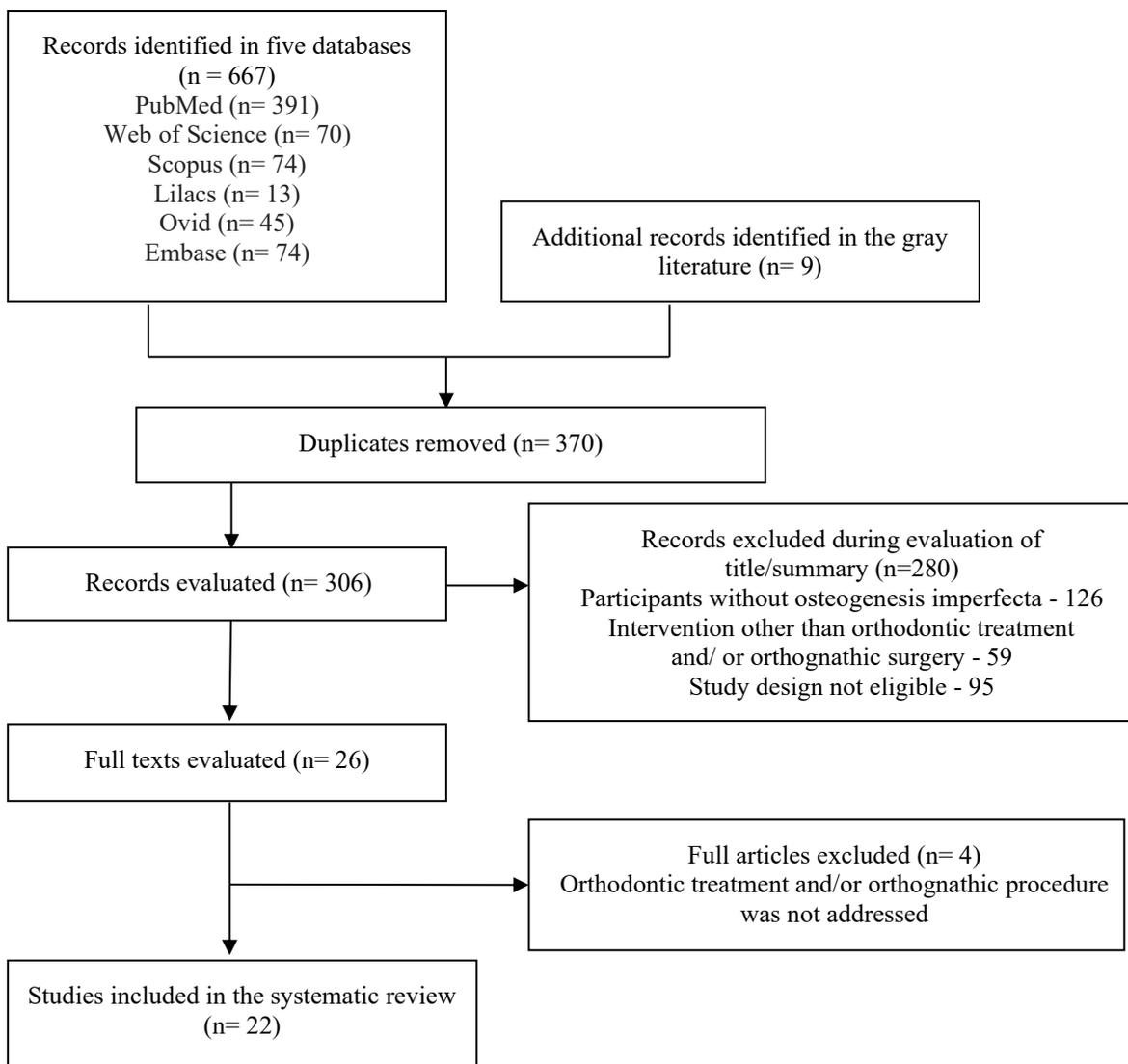


Figure 1- Flowchart of the study selection process.

Characteristics of articles included in review

The 22 articles reported 28 clinical cases. The articles were published between 1976 and 2020. Twenty-one were published in English and one was published in Japanese. The age of the patients with OI ranged from seven to 40 years. Sixteen patients were male and 12 were female. Regarding type of OI, 15 patients had type I [17, 21-32], two had type III [33, 34] and four had type IV [17, 28, 35-36]. The type of OI was not reported in seven cases [12, 37-40].

Results of studies included per treatment modality

Orthodontic treatment

Orthodontic treatment was performed in four cases [17, 40]. One case was a 12-year-old male adolescent with type I OI. The use of bisphosphonate was not reported. The patient had Angle class I occlusion, class I left and class II right molar relationship, diminished facial height and an augmented occlusal plane. The malocclusion was corrected with the use of a fixed appliance with progressive arches and posterior retainment using the Hawley retainer [17]. In the other three cases [40], the type of OI and whether the patients took bisphosphonate were not reported. One case was a seven-year-old male child with Angle class I occlusion, class I right and class II left molar and canine relationship, inter-arch transverse discrepancy of 3.5 mm, unilateral posterior crossbite and left mandibular deviation. Rapid maxillary expansion was performed with six months of follow-up to observe the correction of the malocclusion. The other two cases were both male adolescents. The 15-year-old was diagnosed with Angle class III malocclusion, transverse inter-arch discrepancy of -3.5 mm, constriction of the maxillary arch, bilateral posterior crossbite and open bite. The 14-year-old had class III malocclusion, transverse inter-arch discrepancy of 4 mm and anterior crossbite. In both cases, the correction of the malocclusion was performed with rapid maxillary expansion for six months, followed by the use of the Delaire orthopedic face mask for 18 months [40].

Orthognathic surgery

Orthognathic surgery was performed in five cases and none of the articles reported an orthodontic intervention or the use of bisphosphonate [23, 34, 36-38]. One case was a 22-year-old woman with a late diagnosis of OI. The patient had Angle class III malocclusion and bilateral posterior crossbite, which was corrected using bilateral sagittal split osteotomy, with a seven-week period of maxillomandibular fixation. Dental prostheses were fabricated for oral rehabilitation [37]. In two case reports, retrusion of the maxilla was corrected with Le Fort I osteotomy. Osteotomy was also performed for the correction of mandibular protrusion, but the technique was not specified [23, 34]. One of these cases was a 23-year-old female patient with type I OI and a diagnosis of maxillary hypoplasia and mandibular prognathism [23]. The other case was a 23-year-old woman with type III OI and a diagnosis of class III malocclusion and open bite of 6 mm [34].

Two cases were patients diagnosed with severe malocclusion [36, 38]. One was a 14-year-old male with type IV OI and a diagnosis of Angle class III malocclusion with severe maxillary hypoplasia and negative overjet of 20mm [36]. Osteogenic distraction was performed with rigid external device using the standard protocol and a posterior reverse traction device. The other case was a 32-year-old woman with a late diagnosis of OI. The patient had Angle class III malocclusion, severe maxillary hypoplasia and severe atrophy of the mandibular alveolar ridge in the frontal region. The correction of the malocclusion was performed with a Zurich pediatric maxillary distractor, bilateral lifting of the maxillary sinuses and an increase in the alveolar ridge of the mandible using autogenous bone from the iliac crest. Implant-supported dental prostheses were fabricated for oral rehabilitation [38].

Orthodontic treatment combined with orthognathic surgery

In 19 cases, the patients were diagnosed with Angle class III malocclusion, all of whom were submitted to orthodontic treatment combined with orthognathic surgery for the correction of the malocclusion [12, 17, 21-22, 24-33, 35, 39]. Three patients took bisphosphonate at the onset of treatment [28, 30-31] and one of these patients also took calcitriol [28]. Seven patients had a diagnosis of type I OI and were between 19 and 40 years of age; five were men [21-22, 24-26, 29, 31] and two were women [28, 32]. One patient had type III OI [33] and two had type IV [17, 35], one of whom was 26 years of age [17]. One of the reports failed to describe the type of OI [39].

Anterior open bite was diagnosed in ten patients ranging in age from 12 to 24 years [21-22, 25, 29, 31-33, 35, 39]. Five patients exhibited class III malocclusion and posterior crossbite [17, 24, 26, 28]. Two patients (both 17 years of age) were diagnosed with anterior open bite and bilateral posterior crossbite [12, 27]. In one of these cases, the type of OI was not described [12] and the other case had type I [27]. Malocclusion was considered severe in nine cases, with records of negative overjet ranging from 9 to 26 mm [12, 25-26, 28-30, 33, 35].

In 11 patients, alignment and leveling of the teeth was performed prior to orthognathic surgery [12, 24, 26-28, 30, 32-33, 39]. Decompensation of the incisors was performed in two of these cases [12, 27] and expansion of the maxillary arch was performed in one case [27].

Three patients required tooth extractions [21, 29, 31]. In one case, orthodontic treatment was not reported, but the illustrations referring to the presurgical period showed the presence of a fixed appliance [22].

The period of orthodontic treatment for adjustment of the occlusion after surgery was reported in 13 cases and ranged from three weeks to 18 months [12, 17, 24-28, 30, 32-33, 35]. Two patients used elastics for intercuspatation of the teeth and the finalization of treatment [25, 31]. In two other cases, retention was used after the conclusion of treatment [12, 17].

During the surgical step, maxillary osteotomy was performed on the Le Fort I plane to advance the maxilla in 15 patients [12, 17, 21, 24-25, 27-32, 35, 39]. Bilateral sagittal split osteotomy was performed in nine cases for the retrusion of the protracted mandible [17, 25-26, 29, 32-33, 35]. Seven patients were submitted to bilateral vertical ramus osteotomy [21-22, 27-28, 30-31]. The type of osteotomy performed on the mandible was not specified in two cases [12, 34]. Genioplasty was performed to augment the chin in three patients [17, 31, 39]. In 14 cases, the maxillomandibular fixation time ranged from two to six weeks [21-22, 25-29, 32-33, 35, 37].

In 11 cases, considerable blood loss during surgery was reported [21, 24, 26, 28-30, 32-33]. Two patients had continuous hemorrhage and required blood and/or plasma transfusion [30, 39]. Postoperative complications were reported in six cases: negative-pressure pulmonary edema [30], detachment of the fixation screw from the mandibular bone [26], bleeding in the scar tissue of the maxilla [28], facial edema and hematomas [39]. Pneumonia, profuse epistaxis, seizures and respiratory arrest were reported in one patient [21]. Subconjunctival hemorrhage, ecchymosis and abnormal edema were reported in another case [32].

In most cases, improvements occurred in facial esthetics and/or stability of the occlusion [12, 17, 21, 24-28, 30-33, 35-38]. In the reports that described the follow-up time of the patients, the period ranged from six months to nine years [12, 17, 21, 24, 26-33, 35-38]. In one of the cases, the patient did not appear for the follow-up appointments, but returned after six years seeking treatment for relapse of the malocclusion [29]. In four cases, the follow-up of the patients was not mentioned [22-23, 34, 39] (Appendix 2).

Appendix 2- Characteristics and synthesis of case reports included in the systematic review.

Author(s), year of publication	Case(s) / type OI	Sex/ age (years)	Medication(s)	Occlusal characteristics	Orthodontic treatment	Surgical procedure(s) / complications during and after surgery	Outcomes/ results
Freedus e Schaaf, 1976	Late	Female 22	N.R.	Maxillary retrusion; mandibular prognathism; Class III; bilateral crossbite	N.R.	BSSO; MMF (7 weeks)	Improvement in facial aesthetics
Cole et al, 1982	Type I	Male 19	N.R.	Mandibular prognathism; open bite	Pre-surgical (24 months) extraction of impacted third molars	Le Fort I (5 mm); VRO (5 mm); MMF (5 weeks); EBL (800 ml) Postoperative: pneumonia, nose bleeding, seizures and respiratory complication	3 years/ stable occlusion
Whitestone e Chapnick, 1986	Type I	Male 21	N.R.	Mandibular prognathism; open bite	N.R. attached photos show the presence of orthodontic appliance	VRO (11 mm); MMF (8 weeks)	N.R.
Lewis e Stocker, 1987	Type III	Male 19	N.R.	Severe mandibular prognathism; Class III; overjet (-13mm); open bite	Pre-surgical (10 months) tooth alignment and decompensation Post-surgical (6 months) adjustments in occlusion	BSSO (15 mm); MMF (3 weeks); EBL (500 ml)	6 months/ improvement in facial aesthetics; stable occlusion
Morton, 1987	N.R.	Female 19	N.R.	Open bite	Pre-surgical leveling teeth and decompensation	Le Fort I; genioplasty; hemorrhage during surgery (needed blood and plasma transfusion) Postoperative: epistaxis	Improvement in facial aesthetics; stable occlusion
Rodrigo, 1995	Type I	Female 23	N.R.	Maxillary hypoplasia; mandibular prognathism	N.R.	Le Fort I; osteotomia mandibular; EBL (300 ml)	N.R.
Ormiston e Tideman, 1995	Type III	Female 23	N.R.	Maxillary hypoplasia; mandibular prognathism; Class III; open bite (6 mm)	N.R.	Le Fort I; mandibular osteotomy	N.R.
Bell e Branco, 2000	Type I	Male 40	N.R.	Class III; overjet (-5 mm); posterior crossbite	Pre-surgical leveling and alignment teeth Post-surgical (9 months)	Le Fort I; EBL (1000ml)	9 years/ stable occlusion.

(Continued)

Prince e Simpson, 2000	Type I	Male 12	N.R.	Severe maxillary hypoplasia; Class III severe; overjet (-9 mm); anterior open bite	Post-surgical Traction with elastic	Le Fort I (6 mm); BSSO (6mm); MMF with elastic	Improvement in facial aesthetics; stable occlusion
Kindelan et al., 2003	N.R.	Female 17	N.R.	Maxillary retrusion; mandibular protrusion; Class III severe; overjet (-11 mm); bilateral posterior crossbite; open bite	Pre-surgical (13 months) leveling, alignment and decompensation Post-surgical (7 months) removable retainers	Two-step procedure: Mandibular osteotomy (10 mm) After 7 months, Le Fort I (8 mm), lower repositioning (3mm)	12 months/ improvement in facial aesthetics; Stable occlusion; spaces reopened in the mesial of the lower first molars
Shimizu et al., 2005	Type I	Male 19	N.R.	Mandibular protrusion; mandibular asymmetry; deviation of the mandible to the right (10 mm); unilateral posterior crossbite	Pre-surgical (30 months) extraction of the lower canines. After treatment Overjet (-4 mm); Overbite (-1 mm). Post-surgical (6 months) adjustments in occlusion	BSSO (anterior right 2 mm, anterior left 11 mm and posterior left 10 mm); Posterior surgery for screw correction; MMF (4 weeks); EBL (170 mg)	22 months/ improvement in facial aesthetics; stable occlusion
Hartesfield et al., 2006	Case 1: Type I Case 2: Type IV	Case 1: Male 12 Case 2: Female, 26	Case 1: N.R. Case 2: N.R.	Case 1: Decreased facial height; increased occlusal plane Class I; Class I left and Class II right molar relationship Case 2: Maxillary hypoplasia; mandibular prognathism; Class III; overjet (-5 mm); bilateral posterior crossbite	Case 1: Pre-surgical (35 months) space management during dental eruption (progressive arches); anterior bite plate, with handles; retentors Case 2: Pre-surgical (18 months) Post-surgical (6 months) retainer	Case 1: N.R. Case 2: Le Fort I (7 mm); OBSM (5mm); genioplasty	Case 1: N.R. Case 2: 6 months/ stable occlusion
Binger, Rücke e Spitzer, 2006	Late	Female, 32	N.R.	Severe maxillary hypoplasia; severe atrophy of the alveolar crest (frontal region of the mandible)	N.R.	OD (Zurich distractor) bilateral lifting of the maxillary sinuses; enlargement of the alveolar crest of the mandible (autogenous bone of the iliac crest); Pelvic fracture.	4 years/ functional and aesthetic rehabilitation with implant supported prosthesis

(Continued)

Aizenbud, 2008	Type I	Female, 17	N.R.	Maxillary hypoplasia; severe mandibular prognathism; facial asymmetry; Class III severe; overjet (-14 mm); open bite (7 mm); bilateral posterior crossbite	Pre-surgical (16 months) Leveling, alignment and decompensation; expansion of the upper arch (quad helix) Post-surgical (3 months) adjustments in occlusion	Le Fort I; VRO; MMF (8 weeks)	2 years/ significant improvement in facial aesthetics; stable occlusion; residual spaces lower anterior region
Lopez-Arca et al., 2009	Type IV	Female, 18	N.R.	Marked maxillary hypoplasia; mandibular prognathism, with displacement to the left; Class III; overjet (-26 mm); anterior open bite	Post-surgical (5 months) adjustments in occlusion	Le Fort I (10 mm); BSSO (15 mm); MMF (3 weeks)	15 months/ improvement in facial aesthetics, Stable occlusion; Relapse in pogonion (2 mm)
Rosén et al., 2011	Case 1: Type IV	Case 1: Male, 26	Case 1: N.R.	Case 1: Maxillary hypoplasia; mandibular prognathism; Class III; overjet (-10mm); posterior crossbite	Case 1: Pre-surgical (12 months) leveling and aligning teeth Post-surgical (6 months) adjustments in occlusion	Case 1: Le Fort I (8 mm); VRO (4 mm); MMF (5 weeks). EBL (300ml)	Case 1: 5 years/ acceptable occlusion, repeated enamel fractures
	Case 2: Type I	Case 2: Male, 22	Case 2: Rocaltrol; Fosamax	Case 2: Maxillary hypoplasia; mandibular prognathism; severe Class III; overjet (-15 mm, right side, -11 mm, left side)	Case 2: Pre-surgical (9 months) leveling and aligning the teeth. Post-surgical (6 months) occlusal adjustments	Case 2: Le Fort I (10 mm); VRO (6 mm); MMF (3 weeks). EBL (850 ml); postoperative bleeding	Case 2: 6 years/ stable occlusion; significant improvement in facial appearance
Tashima et al., 2011	Case 1: Type I	Case 1: Male, 19	Case 1: N.R.	Case 1: Maxillary hypoplasia; mandibular prognathism; Class III severe; overjet (-11 mm); open bite	Case 1: N.R. photos in the article show fixed appliances bonded to the teeth	Case 1: Le Fort I (5 mm) BSSO (8 mm) MMF (6 weeks) PES (590 ml)	Case 1: He did not return for follow-up. After 6 years: occlusal relapse, overjet (-3mm)
	Case 2: Type I	Case 2: Female, 21	Case 2: N.R.	Case 2: Maxillary hypoplasia; mandibular prognathism; Class III; overjet (-6 mm); open bite.	Case 2: Pre-surgical: extraction of the first upper premolars	Case 2: Le Fort I BSSO; genioplasty; FMM (5 weeks) EBL (350ml)	Case 2: 4,6 anos/ stable occlusion

(Continued)

Ierardo et al., 2015	Case 1: N.R.	Case 1: Male, 7	Case 1: Nerixia (100mg,3/3 months, suspended for ERM)	Case 1: Classe III; anterior crossbite; transverse discrepancy between arcs (-4 mm)	Case 1: (18 months) RME (6 months); Delaire facial orthopedic mask (12 months); Schwarz plate retention	Case 1: N.R.	Case 1: Improved skeletal relationships. Palatal suture ossified again
	Case 2: N.R.	Case 2: Male, 15	Case 2: Nerixia (100mg,3/3 months, suspended for ERM)	Case 2: constriction of the maxillary arch; transverse discrepancy between arcs (-3.5 mm); Class III; bilateral posterior crossbite; open bite	Case 2: (18 months) RME (6 months); Delaire facial orthopedic mask (12 months)	Case 2: N.R.	Case 2: Improved skeletal relationships. Palatal suture ossified again
	Case 3: N.R.	Case 3: Male, 14	Case 3: Nerixia (100mg,3/3 months, suspended for ERM)	Case 3: transverse discrepancy between arcs (3.5 mm); Class I, ratio molar and right canine class I and left class II; unilateral posterior crossbite, left mandibular deviation	Case 3: RME (6M)	Case 3: N.R.	Case 3: Improved skeletal relationships. Palatal suture ossified again
Asai et al., 2018	Type I	Male, 18	Fosamax; Aredia	Maxillary hypoplasia; mandibular prognathism; Class III severe; overjet (- 9 mm)	Pre-surgical (44 months). leveling and alignment of the teeth	Le Fort I (3 mm); VRO (8mm); EBL (1689mg), autologous transfusion; NPPE	5 years/ improvement in facial aesthetics; stable occlusion
Kunkel et al., 2019	Type IV	Male, 14	N.R.	Severe maxillary hypoplasia; normal positioning of the mandible; Class III severe; overjet (-20 mm)	N.R.	OD (rigid external distractor, with activation for 25 days, 8 weeks for consolidation; afterwards, reverse traction device for 12 weeks	3, 6 and 12 months/ improvement in facial aesthetics, chewing, speech and airway obstruction; stable occlusion
Friendich et al., 2019	Type I	Male, 24	Aredia (30 mg, 3/3 months); Alendron (70 mg, weekly); Bonviva IV (150 mg, monthly) Prolia IV (60 mg, 6/6 months)	Maxillary hypoplasia; mandibular prognathism; Class III, overjet (-2 mm); facial asymmetry; right mandibular deviation (6mm); open bite in the canine region	Pre-surgical (12 months) extraction 4 premolars; canine and incisor retraction Post-surgical (18 months) Class II elastics; fixed retainers	Two steps: Le Fort I; After 3 1/2 months: VRO; genioplasty	3 years/ improvement in facial aesthetics; stable occlusion

(Continued)

Kim et al., 2020	Case 1: Type I	Case 1: Female, 31	Case 1: N.R.	Case 1: mandibular prognathism, with asymmetry; lower third of the elongated face; upper lip protrusion; Class III; open bite (left canine)	Case 1: Pre-surgical (12 months) leveling and aligning the teeth. Post-surgical adjustments in occlusion	Case 1: Le Fort I; BSSO; MMF (2 weeks); EBL (200ml); Abnormal ecchymosis and edema, nose bleeding	Case 1: 8 months/ improvement in facial aesthetics; Stable occlusion Class I
	Case 2: Type I	Case 2: Female, 33	Case 2: N.R.	Case 2: mandibular prognathism, with asymmetry; protrusion of the upper lip and chin; Class III	Case 2: Pre-surgical (12 months) leveling and aligning teeth Post-surgical adjustments in occlusion	Case 2: Le Fort I; BSSO; MMF (2 weeks); EBL (200ml)	Case 2: 6 months/ improvement in facial aesthetics

BSSO- bilateral sagittal split osteotomy of mandible; OD – osteogenic distraction; EBL - estimated blood loss; Le Fort I - maxillary osteotomy in the Le Fort I plane; MMF - maxillomandibular fixation; IV- intra venous; NPPE- negative pressure pulmonary edema; N.R. - no report; OI- osteogenesis imperfecta; RME- rapid maxilla expansion; VRO- vertical ramus osteotomy of mandible.

Methodological quality of case reports

The results of the methodological quality appraisal are displayed in Figure 2 and Appendix 3. All 22 articles clearly described the patient history and current clinical status. Adverse and unforeseen events were also described during care for the patients with OI, along with treatment recommendations [12, 17, 21-40]. Three studies were unclear regarding the demographic characteristics of the cases [12, 39,40] and the description of the procedures [22-23, 34]. In two articles, there was no information on the results of treatment [22, 34]. In another study, the results were described unclearly [37].

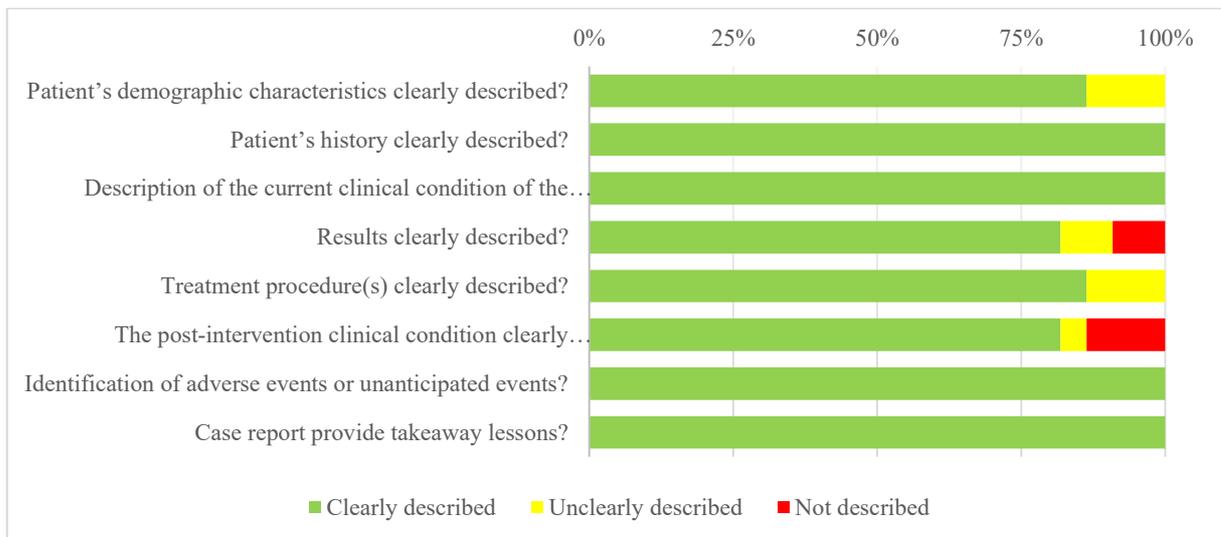


Figure 2- Summary of the evaluation of the methodological quality of the case reports

DISCUSSION

According to previous studies, the prevalence of malocclusion is high among individuals diagnosed with OI and the frequency and severity vary significantly among the different types of the disease [14, 41,42]. Besides the systemic clinical consequences caused by OI, the high prevalence of malocclusion can affect the functioning of the stomatognathic system in this portion of the population. Problems involving speech, respiration, chewing and facial esthetics exert a negative impact on the quality of life of these individuals [43].

A recent systematic review found that class III malocclusion with anterior crossbite is the more frequently found in individuals with OI compared to individuals without this disease [42]. The growth of all craniofacial bones is affected by OI due to defects in intramembranous or endochondral ossification. The maxilla is hypoplastic due to the compromised bone remodeling mechanisms as well as the sliding and movement of this bone. Inadequate bone remodeling and sliding compromise the movement of the maxilla in the anterior and inferior directions. A primary growth defect in the base of the skull also causes deficiency in the movement of the maxilla in these directions. Another cause of maxillary growth deficiency is the early calcification of the fibrous connective tissue or premature fusion of the sutures of the middle third of the face [44]. The vertical underdevelopment of dental-alveolar structures and the condylar process results in the counterclockwise rotation of the mandible. The combination of these conditions causes Angle class III malocclusion and a negative sagittal relationship between the maxilla and mandible [14, 44]. Class III malocclusion is generally much milder in individuals with type I OI [31].

Although the identification of the type of malocclusion in OI is well established in the scientific literature, there continues to be a gap in knowledge regarding the orthodontic/orthopedic therapeutic approach. As a rare disease with bone involvement and therapy involving the use of bisphosphonates, it is necessary for dentists to have deeper

knowledge regarding the conduction of dental treatment for these individuals. Bisphosphonates inhibit osteoclastic activity and diminish microcirculation, consequently diminishing bone resorption [45-46]. Therefore, these drugs can compromise the orthodontic movement of the teeth, which depends on the process of bone resorption and apposition [31, 46-47].

The 22 articles included in the present systematic review [12, 17, 21-40] reported cases with variable characteristics and heterogenous procedures, demonstrating the viability of orthodontic treatment and/or orthognathic surgery for individuals with OI. Orthodontic/orthopedic treatment can lead to satisfactory results for the correction of milder malocclusions [41]. In children and adolescents with OI, transverse maxillary deficiency, which is very common, can be corrected with rapid maxillary expansion [40, 48]. In cases of a negative sagittal relationship between the maxilla and mandible due to maxillary deficiency, the protraction of this bone base (often combined with rapid maxillary expansion) is the most indicated treatment for patients in the growing phase [49]. Devices such as orthopedic face masks can be used as extraoral anchorage for maxillary protraction [49-50]. Thus, the interceptive orthopedic approach is a treatment modality for dental-skeletal abnormalities in patients with OI still in the growing phase [17, 40].

Osteonecrosis related to the use of bisphosphonates is a possible adverse event that requires special attention during orthopedic treatment, which involves bone movement and the opening of maxillary sutures. However, few studies have evaluated the influence of medication with bisphosphonates on orthodontic therapy in patients with OI. According to Friedrich, Scheuer and Höltje (2019) [31], it is possible to perform orthopedic/orthodontic treatment on patients taking bisphosphonates, but the application of larger forces and longer periods of time between return appointments are needed. Ierardo et al. (2013) [40] described three clinical cases of children/adolescents with OI in the initial and late mixed dentition phases. The cases had an indication for treatment with rapid maxillary expansion due to class III malocclusion and

unilateral posterior crossbite. The patients took intravenous bisphosphonates. Among the individuals with class III malocclusion, the Delaire face mask was used after rapid maxillary expansion, with the application of orthopedic forces similar to those in the standard protocol for typical patients. In the cases presented, the decision was made to discontinue the use of bisphosphonates during the active phase of rapid maxillary expansion, which is a common consensus among the medical team of the patients. The medication was reinstated after six months (approximately at the end of the passive retention phase of the expander). According to the authors, the medication was suspended to facilitate the opening of the median palatine suture. No complications were found after one year of follow-up.

In adults, orthodontic treatment can be performed with fixed appliances, which enable significant dental movement and permit compensation for skeletal discrepancies that are not very severe. The occurrence of dentinogenesis imperfecta and bulbous crowns, which are typical findings in individuals with OI, are characteristics that should be observed when planning for the placement of the orthodontic accessories. Such dental abnormalities can hinder the bonding of the bands and brackets as well as the maintenance of these components on the tooth structure when the appliance is activated, and orthodontic forces are applied [17]. On molars with fractures and accentuated wear due to dentinogenesis imperfecta, stainless steel crowns may be an option for the temporary reestablishment of the tooth anatomy, maintaining the vertical dimension of occlusion and facilitating the bonding of the orthodontic accessory on these teeth. When treatment is concluded, the removal of the orthodontic accessories should be performed cautiously to avoid further damage to the teeth [12, 17]. Individuals with OI also have short tooth roots. The control of short roots submitted to orthodontic forces should be performed with radiographs throughout treatment.

In adults with severe skeletal discrepancies, the isolated use of a fixed appliance is insufficient for the treatment of malocclusion. Thus, the combination of orthodontic treatment

and orthognathic surgery is often required for the correction of these accentuated deficiencies [48, 51]. The sequence of treatment normally involves alignment and leveling of the teeth and decompensation with fixed appliances. The individual is subsequently submitted to orthognathic surgery (while still wearing the appliances) for the correction of the skeletal discrepancy. Finally, small dental movements are performed with fixed appliances and intermaxillary elastics for intercuspatation of the teeth, adjustments to the occlusion and the finalization of the case.

Orthognathic surgery may be restricted to the maxilla or mandible. However, intervention in both bone bases may be necessary. Le Fort I osteotomy is the most widely used surgical procedure to promote the advancement of a deficient maxilla [51]. For severe skeletal discrepancies, osteogenic distraction is a therapeutic possibility that can also be used for the correction of deformities in the middle third of the face [36, 52].

According to Binger, Rucker and Spitzer (2006) and Kunkel et al. (2019), osteogenic distraction is an alternative to conventional Le Fort I orthognathic surgery in patients with OI, as this technique involves a lower risk of an atypical fracture because it does not require a bone fracture procedure during its execution [36, 38]. In the case reported by Binger, Rucker and Spitzer (2006), Osteogenic distraction was performed on a 32-year-old patient with OI using a Zurich pediatric maxillary distractor [38]. Kunkel et al. (2019) reported the use of a rigid external distractor in a 14-year-old patient with type IV OI using the standard protocol of the method [36]. In both studies, there were no reports of any complications at the end of the follow-up period. Another important point to consider is the fact that the use of external appliances enables better control of the distraction [36, 53].

Sagittal split osteotomy and vertical ramus osteotomy were the most frequent surgical procedures for the correction of mandibular prognathism. Each technique has its indications and limitations [54-56]. It should be stressed that individuals with OI have very thin, porous

cortical bone [21, 24, 27, 34], which reduces the resistance to the osteotome, hindering the cleavage of the bone [25]. Moreover, bone frailty can hinder rigid maxillomandibular fixation and prolong the fixation time [17, 29].

Resistance to external forces or fractures depends on the quantity and quality of bone tissue. Thus, individuals with OI are at increased risk for the occurrence of fractures. The incidence of fractures is greater in childhood, with a tendency toward a reduction after puberty [57-58]. In cases of severe skeletal impairment, care must be taken to avoid pathological fracture of the mandible due to generalized osteoporosis [27]. Therefore, the diagnosis should be based on a clinical examination and complementary exams, as precision in orthodontic movements and surgical procedures is crucial to achieving good results.

The systemic peculiarities of OI predisposes affected individuals to complications during and after orthognathic surgery [21, 24, 29, 30, 33-34]. Clotting abnormalities and the frailty of the vascular wall can result in hemorrhage [12, 23, 29-30, 33-34]. Metabolic defects are manifested in various ways in these individuals, with a tendency toward hyperthermia under anesthesia and an increased risk for malignant hyperthermia [12, 17, 21, 24, 27-28]. Thoracic deformity can hinder intubation [12, 23]. Bone healing can be compromised due to the use of bisphosphonates as well as the occurrence of osteonecrosis [32, 55]. Thus, orthodontic treatment should be planned rigorously for individuals with OI who will also need orthognathic surgery due to severe malocclusion.

The present systematic review has limitations that should be considered. Only case reports with successful results were included. Case reports have a low level of scientific evidence. However, a rare disease does not enable the execution of a study with a representative sample. In such situations, case reports provide important information for clinical practice.

The majority of case reports included in the present systematic review described the cases and relevant details clearly, demonstrating that interceptive orthodontics is a viable

treatment option for children and adolescents with OI and can avoid the need for the surgical correction of severe malocclusion in adulthood. In adults, orthodontic treatment with a fixed appliance (combined or not with orthognathic surgery) is a viable option for the reestablishment of the balance of the craniofacial complex as well as improvements in facial esthetics and stabilization of the occlusion. The extreme phenotypic variability of these patients makes each case unique, requiring individualized care and potentially variable results. The synthesis of these reports with satisfactory results is relevant, as it shows that the correction of malocclusion in individuals with OI is possible, despite the systemic complexities that this population exhibits.

CONCLUSION

The cases analyzed showed that the treatment of malocclusion is viable for individuals with OI. When duly indicated, treatment can be performed with orthodontic treatment, orthognathic surgery or a combination of both, providing satisfactory esthetic and functional results with adequate stability.

ACKNOWLEDGEMENTS

This study was financed in part by the *Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais- Brasil (FAPEMIG)*; *Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Finance Code 001*; *Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico- Brasil (CNPq)*; and *Pró-Reitoria de Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (PRPq/UFGM)*. Lucas Guimarães Abreu is a recipient of a fellowship from CNPq for his research merit (404710/2018-2 and 310797/2019-5).

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no potential conflict of interest.

REFERENCES

1. Valadares ER, Carneiro TB, Santos PM, Oliveira AC, Zabel B: What is new in genetics and osteogenesis imperfecta classification? *J Pediatr* 90:536, 2014.
2. Alharbi, SA: A Systematic overview of Osteogenesis Imperfecta. *Mol Biol* 5:1, 2015.
3. Andersson K, Dahllöf G, Lindahl K, et al: Mutations in COL1A1 and COL1A2 and dental aberrations in children and adolescents with osteogenesis imperfecta—a retrospective cohort study. *PLoS One* 12: e0176466, 2017.
4. Gorlin RJ, Cohen MMJ, Hennekam RCM: Syndromes affecting bone: The Osteogenesis Imperfecta. *Syndromes of the Head and Neck*. 4 ed. New York: Oxford University Press 2001, 1332 p.
5. Rauch F, Glorieux FH: Osteogenesis imperfecta. *Lancet* 363:1377, 2004.
6. Van Dijk FS, Sillence DO: Osteogenesis Imperfecta: clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. [published correction appears in *Am J Med Genet A* 167A:1178, 2015]. *Am J Med Genet A* 164A:1470, 2014.
7. Abukabbos H, Al-Sineedi F: Clinical manifestations and dental management of dentinogenesis imperfecta associated with osteogenesis imperfecta: Case report. *Saudi Dent J* 25:159, 2013.
8. Huber M A: Osteogenesis imperfecta. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 103:314, 2007.
9. O'Connell AC, Marini JC: Evaluation of oral problems in an osteogenesis imperfecta population. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 87:189, 1999.
10. Chang PC, Lin SY, Hsu KH: The craniofacial characteristics of osteogenesis imperfecta patients. *Eur J Orthod* 29:232, 2007.
11. Rousseau M, Retrouvey JM: Osteogenesis imperfecta: potential therapeutic approaches. *Peer J* 6: e5464, 2018.

12. Kindelan J, Tobin M, Roberts-Harry D, Loukota RA: Orthodontic and orthognathic management of a patient with osteogenesis imperfecta and dentinogenesis imperfecta: a case report. *J Orthod* 30:291, 2003.
13. Okawa R, Kubota T, Kitaoka T, Kokomoto K, Ozono K, Nakano K: Oral manifestations of Japanese patients with osteogenesis imperfecta. *Pediatr Dent J* 27(2): 73, 2017.
14. Rizkallah J, Schwartz S, Rauch F, 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* 143(3): 336, 2013.
15. Vanz AP, van de Sande Lee J, Pinheiro B, et al: Health-related quality of life of children and adolescents with osteogenesis imperfecta: a cross-sectional study using PedsQL™. *BMC Pediatr* 18:1, 2018.
16. Nguyen MS, Binh HD, Nguyen KM, et al: Occlusal features and need for orthodontic treatment in persons with osteogenesis imperfecta. *Clin Exp Dent Res* 3:19, 2017.
17. Harstfield Jr JK, Hohlt WF, Roberts WE: Orthodontic treatment and orthognathic surgery for patients with ostoeogenesis imperfect. *Semin Orthod* 12:254, 2006.
18. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021; 372:n71.
19. Haddaway NR, Collins AM, Coughlin D, Kirk S: The role of Google Scholar in evidence reviews and its applicability to grey literature searching. *PloS one* 10: e0138237, 2015.
20. Joanna Briggs Institute: Joanna Briggs Institute Reviewers' Manual: 2017 edition. Australia The Joanna Briggs Institute 2017, 2019.

21. Cole NL, Goldberg MH, Loftus M, Kwok V: Surgical management of patients with osteogenesis imperfecta. *J Oral Maxillofac Surg* 40: 578, 1982.
22. Whitestone BW, Chapnick P: Correction of mandibular prognathism in osteogenesis imperfecta tarda. A case report. *J Can Dent Assoc* 52: 853, 1986.
23. Rodrigo C: Anesthesia for maxillary and mandibular osteotomies in osteogenesis imperfecta. *Anesth Prog* 42:17, 1995.
24. Bell RB, White JR: Osteogenesis imperfecta and orthognathic surgery: case report with long-term follow-up. *Int J Adult Orthodon Orthognath Surg* 15:171, 2000.
25. Prince SE, Simpson MT: Osteogenesis imperfecta. *Br J Oral Maxillofac Surg* 38(4): 399, 2000.
26. Shimizu T, Takahashi K, Murakami KI et al: A case of sagittal splitting ramus osteotomy in osteogenesis imperfecta with mandibular prognathism [Jpn] *J Jaw Deform* 15:133, 2005.
27. Aizenbud D, Peled M, Figueroa AA: A combined orthodontic and surgical approach in osteogenesis imperfecta and severe Class III malocclusion: case report. *J Oral Maxillofac Surg* 66:1045, 2008.
28. Rosén M, Moding M, Larson O: Orthognathic bimaxillary surgery in two patients with osteogenesis imperfecta and a review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Surg* 40: 866, 2011.
29. Tashima H, Wattanawong K, Ho CT, Wen-Ching-Ko E, Nguyen A, Lo LJ: Orthognathic surgery considerations for patients with undiagnosed type I osteogenesis imperfecta. *J Oral Maxillofac Surg* 69:2233, 2011.
30. Asai K, Sonobe J, Yamashita K, Bessho K: Negative pressure pulmonary edema after orthognathic surgery for osteogenesis imperfecta. *J Oral Maxillofac Surg Med Pathol.* 30:342, 2018.

31. Friedrich RE, Scheuer HA, Höltje W: The effect of bisphosphonate medication on orthodontics and orthognathic surgery in patients with osteogenesis imperfecta. *GMS Interdiscip Plast Reconstr Surg DGPW* 8:Doc 06, 2019.
32. Kim DY, Baik U, Jeon JH: Osteogenesis imperfecta and combined orthodontics and orthognathic surgery: a case report on two siblings. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg* 46:70, 2020.
33. Lewis MK, Stoker NG: Surgical management of the patient with osteogenesis imperfecta. *J Oral Maxillofac. Surg* 45:430, 1987.
34. Ormiston IW, Tideman H: Orthognathic surgery in osteogenesis imperfecta: a case report with management considerations. *J Craniomaxillofac Surg* 23:261, 1995.
35. López-Arcas JM, Chamorro M, Del Castillo JL, Cebrián JL, Palacios E, Burgueño M: Osteogenesis imperfecta and orthognathic surgery: case report and literature review. *J Oral Maxillofac. Surg* 67:1128, 2009.
36. Kunkel R, Kim E, Tuncer FB, Siddiqi F, Gociman B: Maxillary Distraction Osteogenesis in a Patient with Osteogenesis Imperfecta. *J Craniofac Surg* 30:2530, 2019.
37. Freedus MS, MS Freedus, Schaaf NG: Orthognathic surgery in osteogenesis imperfecta. *J. Oral Surg* 34:830, 1976.
38. Binger T, Rücker M, Spitzer WJ: Dentofacial rehabilitation by osteodistraction, augmentation and implantation despite osteogenesis imperfecta. *Int J Oral Maxillofac Surg* 35:559, 2006.
39. Morton E: Excessive bleeding after surgery in osteogenesis imperfecta. *Br J Oral Maxillofac Surg* 25:507, 1987.
40. Ierardo G, Calcagnile F, Luzzi V, et al: Osteogenesis imperfecta and rapid maxillary expansion: Report of 3 patients. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 148:130, 2015.

41. Retrouvey JM, Taqi D, Tamimi F, et al: Oro-dental and cranio-facial characteristics of osteogenesis imperfecta type V. *Eur J Med Genet* 62:103606, 2019.
42. Prado HV, Teixeira SA, Rabello F, Vargas-Ferreira F, Borges-Oliveira AC, Abreu LG: Malocclusion in individuals with osteogenesis imperfecta: A systematic review and meta-analysis [published online ahead of print, 2020 Nov 22]. *Oral Dis*, 2020.
43. Sun L, Wong HM, McGrath CP: Relationship between the severity of malocclusion and oral health related quality of life: A systematic review and meta-analysis. *Oral Health Prev Dent* 15:503, 2017.
44. Waltimo-Sirén J, Kolkka M, Pynnönen S, Kuurila K, Kaitila I, Kovero O: Craniofacial Features in Osteogenesis Imperfecta: A Cephalometric Study. *Am J Med Genet A* 133:142, 2005.
45. Rinchuse DJ, Sosovicka MF, Robison JM, Pendleton R: Orthodontic treatment of patients using bisphosphonates: a report of 2 cases. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 131:321, 2007.
46. Lotwala RB, Greenlee GM, Ott SM, Hall SH, Huang GJ: Bisphosphonates as a risk factor for adverse orthodontic outcomes: a retrospective cohort study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 142:625, 2012.
47. Krieger E, Jacobs C, Walter C, Wehrbein H: Current state of orthodontic patients under bisphosphonate therapy. *Head Face Med* 9:10, 2013.
48. Suri L, Taneja P: Surgically assisted rapid palatal expansion: A literature review. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 133:290, 2008.
49. Vaughn GA, Mason B, Moon HB, Turley PK: The effects of maxillary protraction therapy with or without rapid palatal expansion: A prospective, randomized clinical trial. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 128(3): 299, 2005.

50. Tortop T, Keykubat A, Yuksel S: Facemask therapy with and without expansion. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 132:467, 2007.
51. Starch-Jensen, T, Blæhr, TL: Transverse expansion and stability after segmental Le fort I osteotomy versus surgically assisted rapid maxillary expansion: a systematic review. *J Oral Maxillofac Res* 7:e1, 2016.
52. McCarthy JG, Stelnicki EJ, Mehrara BJ, Longaker MT: Distraction osteogenesis of the craniofacial skeleton. *Plast Reconstr Surg* 107:1812, 2001.
53. Efunkoya AA, Bamgbose BO, Adebola RA, Adeoye JB, Akpasa IO: Maxillomandibular distraction osteogenesis. *J Craniofac Surg* 25(5): 1787, 2014.
54. Ghali GE, Sikes JW Jr: Intraoral vertical ramus osteotomy as the preferred treatment for mandibular prognathism. *J Oral Maxillofac Surg* 58:313, 2000.
55. Kawase-Koga Y, Mori Y, Fujii Y, et al: Complications after intraoral vertical ramus osteotomy: relationship to the shape of the osteotomy line. *Int J Oral Maxillofac Surg* 45:200, 2016.
56. Verweij JP, Houppermans PN, Gooris P, Mensink G, van Merkesteyn JR: Risk factors for common complications associated with bilateral sagittal split osteotomy: A literature review and meta-analysis. *J Craniomaxillofac Surg* 44:1170, 2016.
57. Bachrach LK, Ward LM: Clinical Review 1: Bisphosphonate Use in Childhood Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 94:400, 2009.
58. Harrington J, Sochett E, Howard A: Update on the evaluation and treatment of osteogenesis imperfecta. *Pediatr Clin North Am* 61:1243, 2014.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Indivíduos com doenças raras convivem com expectativas, valores e significados sobre uma condição, ainda hoje, marcada por estigmas e preconceitos. As circunstâncias e implicações que cada doença estabelece podem causar um impacto negativo psicossocial e na qualidade de vida. As doenças genéticas raras representam um grande desafio, pois requerem estratégias que possam melhorar o acesso à serviços de prevenção, diagnóstico e tratamento das pessoas acometidas.

O comprometimento sistêmico que envolve as doenças genéticas raras denota a vulnerabilidade destes indivíduos a problemas de saúde. Estas doenças demandam uma abordagem multidisciplinar, com frequentes terapias médicas e fisioterápicas, que podem fazer com que a condição bucal não seja vista com prioridade e o tratamento odontológico negligenciado. A integração dos cirurgiões dentistas com os demais profissionais envolvidos na assistência desta população é fundamental para atingir um nível de qualidade assistencial compatível com as necessidades singulares dos indivíduos.

As doenças genéticas raras abordadas neste estudo não tem cura e a gestão do cuidado destes indivíduos é um desafio para os profissionais e familiares. Os resultados evidenciaram a susceptibilidade aos problemas bucais da população selecionada. Cirurgiões dentistas capacitados para diagnosticar precocemente os problemas bucais que podem estar relacionados as doenças raras, identificar as possibilidades de tratamento e realizar o acompanhamento do paciente é essencial promover melhorias na qualidade de vida destes indivíduos. Assim como a integração com os familiares para orientar na manutenção do cuidado no ambiente familiar.

Os indivíduos com doenças raras são minoria na população, mas com repercussões significativas nas famílias e de relevância crescente para os profissionais e serviços de saúde. O atendimento a essa parcela da população necessita de serviços e profissionais qualificados para responder suas necessidades. Assim como a implantação de políticas públicas de saúde bucal que viabilize uma assistência odontológica adequada, com qualidade e resolutividade. Com isso reduzir a suscetibilidade destes indivíduos aos problemas bucais.

REFERÊNCIAS

- ABUKABBOS, H; AL-SINEEDI, F. Clinical manifestations and dental management of dentinogenesis imperfecta associated with osteogenesis imperfecta: Case report. **Saudi Dent J**, v. 25, n.4, p. 159–165, 2013.
- AIZENBUD, D.; PELED, M.; FIGUEROA, A.A. A combined orthodontic and surgical approach in osteogenesis imperfecta and severe Class III malocclusion: case report. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 66, n. 5, p. 1045-53, May. 2008.
- AKINKUGBE, A. A. *et al.* Directed acyclic graphs for oral disease research. **J Dent Res**, v. 95, n. 8, p. 853-859, 2016.
- ALHARBI, S. A. A systematic Overview of Osteogenesis Imperfecta. **J Mol Biol.** v. 150, p. 21168-0547.1000150, 2015.
- ALLISON, P. J.; HENNEQUIN, M.; FAULKS, D. Dental care access among individuals with Down syndrome in France. **Spec Care in Dentist**, v. 20, n. 1, p. 28-34, 2000.
- ALLISON, P. J.; LAWRENCE, H.P. A paired comparison of dental care in Canadians with Down syndrome and their siblings without Down syndrome. **Community Dentist Oral Epidemiol**, v. 32, n. 2, p. 99-106, 2004.
- ALPÖZ, A. R. *et al.* The oral manifestations of Maroteaux-Lamy syndrome (mucopolysaccharidosis VI): a case report. **Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol, Oral Radiol Endod**, v.101, n.5, p.632-637, 2006.
- ANDERSSON, K. *et al.* Mutations in COL1A1 and COL1A2 and dental aberrations in children and adolescents with osteogenesis imperfecta - A retrospective cohort study. **PLoS One**, v. 12, n. 5, 2017.
- Associação Nacional de Osteogenesis Imperfecta - ANOI. 2018. Disponível em: <http://www.anoi.com.br> . Acesso em: 23 out. 2019.
- ANTUNES, L.A. *et al.* Dental findings and oral health status in patients with mucopolysaccharidosis: a case series. **Acta Odontol Scand**, v.71, p. 157-67, 2012.

ASAI, K. *et al.* Negative pressure pulmonary edema after orthognathic surgery for osteogenesis imperfecta. **J Oral Maxillofac Surg Med Pathol.**, v. 30, n. 4, p. 342-345, 2018.

AURELIANO, W. Family Therapeutic Trajectories: rare hereditary diseases involving long-term suffering. **Ciênc & Saúde Colet**, v. 23, n. 2, 2018.

AYRES, J. R. C. M. *et al.* Vulnerabilidade e AIDS: para uma resposta social à epidemia. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo/Programa de DST/AIDS. **Bol Epidemiol**, v. 15, n. 3, p. 2-4, 1997.

AYRES, J.R.C.M.*et al.* O conceito de vulnerabilidade e as práticas de saúde: novas perspectivas e desafios. In: CZERESNIA, D.; FREITAS, C.M. **Promoção da Saúde**: conceitos, reflexões, tendências. Rio de Janeiro, Ed. Fiocruz, 2003, p. 117-139.

AYRES, J. R. C.M. *et al.* Vulnerability, human rights, and comprehensive health care needs of young people living with HIV/AIDS. **Am J Public Health**, v. 96, n. 6, p. 1001-1006, 2006.

AYRES, J.R.C.M.; PAIVA, V.; FRANÇA, I. From natural history of disease to vulnerability: changing concepts and practices in contemporary public health. In: Parker R, Sommer M, organizadores. **Routledge Handbook in Global Public Health**. Abingdon: Taylor and Francis Books; 2011. p.98-107.

BACHRACH, L.K.; WARD, L.M. Clinical review: bisphosphonate use in childhood osteoporosis. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 94, n. 2, p. 400-409, 2009.

BRASIL. **Critério de Classificação Econômica**. Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP). 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Doenças raras: o que são, causas, tratamento, diagnóstico e prevenção**. 2021. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z-1/d/doencas-raras>>. Acesso em: 08 jun. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **A saúde bucal no Sistema Único de Saúde** / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2018. 350 p: il. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saude_bucal_sistema_unico_saude.pdf>. Acesso em: 30 jun. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Biblioteca Virtual em Saúde. **Dia Mundial das Doenças Raras**. 2019. Disponível em: <<http://bvsmms.saude.gov.br/ultimas-noticias/2909-28-02-dia-mundial-das-doencas-raras> >. Acesso em: 26 abr. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde (MS). **Portaria no 2305, de 19 de dezembro de 2001**. Aprova o Protocolo de Indicação de Tratamento Clínico da osteogenesis imperfecta com pamidronato dissódico no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

BRASIL. **Portaria no 199, de 30 de janeiro de 2014**. Institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprova as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e institui incentivos financeiros de custeio. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html

BRASIL. **Portaria no 1.306, de 22 de novembro de 2013**. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteogênese Imperfeita. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt1306_22_11_2013.html

BELL, R.B.; WHITE, R.P. Jr. Osteogenesis imperfecta and orthognathic surgery: case report with long-term follow-up. **Int J Adult Orthodon Orthognath Surg**, v. 15, n. 3, p. 171-8, 2000.

BELTRAME, A. P C. *et al.* Early rehabilitation of incisors with dentinogenesis imperfecta type II—case report. **J Clinical Pediatr Dent**, v. 41, n. 2, p. 112-115, 2017.

BENDIXEN, K.H. *et al.* Temporomandibular disorders and psychosocial status in osteogenesis imperfecta - a cross-sectional study. **BMC oral health**, v.18, p. 35, 2018.

BERTOLOZZI, M. R. *et al.* Os conceitos de vulnerabilidade e adesão na Saúde Coletiva. **Rev Esc Enferm USP**, v. 43, n. SPE2, p. 1326-1330, 2009.

BINGER, T.; RÜCKER, M.; SPITZER, W. J. Dentofacial rehabilitation by osteodistraktion, augmentation and implantation despite osteogenesis imperfecta. **Int J Oral Maxillofac Surg**, v. 35, n. 6, p. 559-62, 2006.

BLÖß, S. *et al.* Diagnostic Needs for Rare Diseases and Shared Prediagnostic Phenomena: Results of a German-Wide Expert Delphi Survey. Edited by Francesc Palau. **PLOS ONE**, v. 12, n. 2, e0172532, 2017.

CANADIAN ACADEMY OF HEALTH SCIENCES (CAHS). **Improving access to oral health care for vulnerable people living in Canada**. Ottawa: CAHS. 2014. 77 p.

CARNEIRO, N. C. R. *et al.* Dental and maxillomandibular incidental findings in panoramic radiography among individuals with mucopolysaccharidosis: a cross-sectional study. **J Appl Oral Sci**, v. 29, 2021.

CARNEIRO, N.C. R. *et al.* Oral health of children and adolescents with mucopolysaccharidosis and mother's Sense of Coherence. **Spec Care Dentist**, v. 37, n. 5, p. 223-229, 2017.

CHANG, P. C.; LIN, S. Y.; HSU, K. H. The craniofacial characteristics of osteogenesis imperfecta patients. **Eur J Orthod**, v. 29, n. 3, p. 232-237, 2007.

CHETTY, M. *et al.* Craniofacial manifestations in osteogenesis imperfecta type III in South Africa. **BDJ Open**, v. 3, n. 1, p. 1-5, 2017.

COLE, N. L. *et al.* Surgical management of patients with osteogenesis imperfecta. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 40, n. 9, p. 578-84, 1982.

CORTES, T. R.; FAERSTEIN, E.; STRUCHINER, C. J. Utilização de diagramas causais em epidemiologia: um exemplo de aplicação em situação de confusão. **Cad Saude Publica**, v. 32, p. e00103115, 2016.

CUNNINGHAM, S.J.; HUNT, N.P. Quality of life and its importance in orthodontics. **J Orthod**, v. 28, n. 2, p.152-158, 2001.

DE ARAGÃO, A. K. R. *et al.* Acessibilidade da criança e do adolescente com deficiência na atenção básica de saúde bucal no serviço público: estudo piloto. **Pesqui Bras Odontopediatria Clin Integr**, v. 11, n. 2, p. 159-164, 2011.

DEBOSSAN, Suélen Alves Teixeira *et al.* Access to oral health care services for individuals with rare genetic diseases affecting skeletal development. **Special Care in Dentistry**, 2021.

DEPS, T. D. *et al.* Oral health of Brazilian individuals with mucopolysaccharidosis. **Eur Arch Paediatr Dent**, v. 22, n. 1, p. 13-19, 2021.

DONG, J. *et al.* Dentin phosphoprotein compound mutation in dentin sialophosphoprotein causes dentinogenesis imperfecta type III. **Am J Med Genet A**, v. 132, n. 3, p. 305-309, 2005.

DORACZYNSKA-KOWALIK, A. *et al.* Genetic Factors Involved in Mandibular Prognathism. **J Craniofac Surg**, v. 28, n. 5, p. e422-e431, 2017.

EFUNKOYA, A. A. *et al.* Maxillomandibular distraction osteogenesis. **J Craniofac Surg**, v. 25, n. 5, p. 1787-1792, 2014.

FEDELE, A. O. Sanfillipo syndrome: causes, consequences, and treatments. **Appl Clin Genet**, v.25, n.8, p.269-281, 2015.

FEDERHEN, A. *et al.* Estimated birth prevalence of mucopolysaccharidoses in Brazil. **Am J Med Genet A**, v. 182, n. 3, p. 469-483, 2020.

FIELD, Andy. **Descobrimo a estatística usando o SPSS-5**. Penso Editora, 2009.

FLÓRIO, F. M. *et al.* Saúde bucal em indivíduos portadores de múltiplas deficiências. **Revi Gaucha Odontol**, v. 55, n. 3, p. 251-6, 2007.

FOSTER, B. L. *et al.* Rare bone diseases and their dental, oral, and craniofacial manifestations. **J Dent Res**, v. 93, n. 7_suppl, p. 7S-19S, 2014.

FREEDUS, M. S.; MS, FREEDUS; NG, SCHAAF. Orthognathic surgery in osteogenesis imperfecta. **J Oral Surg**, v.34, p. 830, 1976.

FRIEDRICH, R.E.; SCHEUER, H.A.; HÖLTJE, W. The effect of bisphosphonate medication on orthodontics and orthognathic surgery in patients with osteogenesis imperfecta. **GMS Interdiscip Plast Reconstr Surg DGPW**, v.8, 2019.

FUNG, K.; LAWRENCE, H.; ALLISON, P. A paired analysis of correlates of dental restorative care in siblings with and without Down syndrome. **Spec Care Dentist**, v. 28, n. 3, p. 85-91, 2008.

GHALI, G. E.; SIKES, J. W. Intraoral vertical ramus osteotomy as the preferred treatment for mandibular prognathism. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 58, n. 3, p. 313-315, 2000.

GIUGLIANI, R. *et al.* Terapia de reposição enzimática para as mucopolissacaridoses I, II e VI: recomendações de um grupo de especialistas brasileiros. **Rev Assoc Med Bras**, São Paulo, v. 56, n. 3, p. 271-277, 2010.

GIUGLIANI, R. Mucopolysaccharidosis: From understanding to treatment, a century of discoveries. **Genet Mol Biol.** v.35, n.4, p.924-931, 2012.

GIUGLIANI, R. *et al.* Rare disease landscape in Brazil: report of a successful experience in inborn errors of metabolism. **Orphanet Rare Dis.** v.11, p.76, 2016.

GÓMEZ, M. P. A. *et al.* Imaging of Congenital Skeletal Disorders. In: **Seminars in Musculoskeletal Radiology**. Thieme Medical Publishers, Inc., 2021. p. 022-038.

GONDIM, L. A. M. *et al.* Perfil epidemiológico das condições dentárias e necessidade de tratamento dos portadores de deficiência da cidade de Caruaru, Pernambuco, Brasil. **Rev Gaucha Odont**, v. 56, n. 4, p. 393-397, 2008.

GORLIN, R. J.; COHEN, M. M.; HENNEKAM, R. C. M. Syndromes affecting bone: the osteogenesis imperfectas. In: **Syndromes of the Head and Neck**, 4 ed. New York: Oxford University Press 2001, p.179-91.

HADDAWAY, N. R. *et al.* The role of Google Scholar in evidence reviews and its applicability to grey literature searching. **PLoS ONE**, v.10, n. 9, p. e0138237, 2015.

HANISCH, M. *et al.* Association between oral health-related quality of life in people with rare diseases and their satisfaction with dental care in the health system of the Federal Republic of Germany. **Int J Environ Res Public Health**, v. 15, n. 8, p. 1732, 2018.

HARRINGTON, J.; SOCHETT, E.; HOWARD, A. Update on the evaluation and treatment of osteogenesis imperfecta. **Pediatr Clin North Am**, v. 61, n. 6, p. 1243-1257, 2014.

HARSTFIELD JR, J.K., HOHLT, W. F.; ROBERTS, W. E. Orthodontic treatment and orthognathic surgery for patients with osteogenesis imperfect. **Semin Orthod.** WB Saunders, v.12, n.4, p. 254-271, 2006.

HENDRIKSZ, C. J. *et al.* International Guidelines for the management and treatment of Morquio A syndrome. **Am J Med Genet A**, v.167A, n.1, p.11-25, 2015.

HUBER, M. A. Osteogenesis imperfecta. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v. 103, n. 3, p. 314-320, 2007.

IERARDO, G *et al.* Osteogenesis imperfecta and rapid maxillary expansion: Report of 3 patients. **Am J Orthod Dentofacial Orthop.**, v. 148, n. 1, p. 130-137, 2015.

IPEADATA Brasil: Instituto De Pesquisa Econômica Aplicada. Disponível em: <https://scholar.google.com.br/scholar?hl=ptBR&as_sdt=0%2C5&q=ipeadata&oq=IPEA>. Acesso em: 04 mar. 2021

IRIART, J.A.B *et al.* From the search for diagnosis to treatment uncertainties: challenges of care for rare genetic diseases in Brazil. **Cien Saude Colet**, v. 24, n.10, p. 3637-3650, 2019.

JAMES, A.; HENDRIKSZ, C. J.; ADDISON, O. The oral health needs of children, adolescents and young adults affected by a mucopolysaccharide disorder. **JIMD Rep**, v.2, p.51-58, 2012.

JASON, S.; MAXIME, W.; ANNE-SOPHIE, J.T. Assessing rare diseases prevalence using literature quantification. **Orphanet J Rare Dis**, v. 16, n. 1, p. 1-8, 2021.

JOANNA BRIGGS INSTITUTE *et al.* **Joanna Briggs Institute Reviewers' Manual**: 2017 edition. Australia: The Joanna Briggs Institute. 2017, 2019.

KAIEDA, A. K. *et al.* Malocclusion and dental appearance in underprivileged Brazilian adolescents. **Braz Oral Res**, v.33, 2019.

KANTAPUTRA, P.N. *et al.* Oral manifestations of 17 patients affected with mucopolysaccharidosis type VI. **J Inherit Metab Dis**, v.37, p.263-8, 2014.

KAWASE-KOGA, Y. *et al.* Complications after intraoral vertical ramus osteotomy: relationship to the shape of the osteotomy line. **Int J Oral Maxillofac Surg**, v. 45, p. 200–204, 2016.

KIM, D. Y.; BAIK, U.; JEON, J. H. Osteogenesis imperfecta and combined orthodontics and orthognathic surgery: a case report on two siblings. **J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg**, v. 46, n. 1, p. 70-77, 2020.

KINDELAN, J. *et al.* Orthodontic and orthognathic management of a patient with osteogenesis imperfecta and dentinogenesis imperfecta: a case report. **J Orthod**, v. 30, n. 4, p. 291-296, 2003.

KRAGT, L. *et al.* The impact of malocclusions on oral health-related quality of life in children-a systematic review and meta-analysis. **Clin Oral Investig**, v. 20, n. 8, p. 1881-1894, 2016.

KRIEGER, E. *et al.* Current state of orthodontic patients under bisphosphonate therapy. **Head Face Med**, v. 9, n. 1, p. 10, 2013.

KUNKEL, R. *et al.* Maxillary Distraction Osteogenesis in a Patient With Osteogenesis Imperfecta. **J Craniofac Surg**, v. 30, n. 8, p. 2530-2532, 2019.

LOTWALA, R. B. *et al.* Bisphosphonates as a risk factor for adverse orthodontic outcomes: a retrospective cohort study. **Am J Orthod Dentofacial Orthop**, v. 142, n. 5, p. 625-634. e3, 2012.

LEWIS, M.K.; STOKER, N.G. Surgical management of the patient with osteogenesis imperfecta. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 45, n. 5, p. 430-437, 1987.

LOBENE, R. R. A modified gingival index for use in clinical trials. **Clin. Prevent. Dent.**, v. 8, p. 3-6, 1986.

LÓPEZ-ARCAS, J. M. *et al.* Osteogenesis imperfecta and orthognathic surgery: case report and literature review. **J Oral Maxillofacial Surg**, v. 67, n. 5, p. 1128-32, 2009.

MA, M. S. *et al.* Caries prevalence and experience in individuals with osteogenesis imperfecta: A cross-sectional multicenter study. **Spec Care in Dentist**, v. 39, n. 2, p. 214-219, 2019.

MARTINS, A.M. *et al.* Guidelines for the Management of Mucopolysaccharidosis Type I. **J Pediatr**, v.155, n.4, p.32-46, 2009.

MALDONADO, V. B. *et al.* Características clínicas da osteogênese imperfeita do tipo I e da dentinogênese imperfeita. **J Pediatr**, v. 32, n. 3, p. 223-230, 2010.

MALMGREN, B. *et al.* Tooth agenesis in osteogenesis imperfecta related to mutations in the collagen type I genes. **Oral Dis**, v. 23, n.1, p.42-49, 2017.

MALMGREN, B.; NORGREN, S. Dental aberrations in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. **Acta Odontol Scand**, v. 60, n. 2, p. 65-71, 2002.

MATTHEUS, D. J. Vulnerability related to oral health in early childhood: a concept analysis. **J Adv Nurs**, v. 66, n. 9, p. 2116-2125, 2010.

MCCARTHY, J. G. *et al.* Distraction osteogenesis of the craniofacial skeleton. **Plast Reconstr Surg**, v. 107, n. 7, p. 1812–1827, 2001.

MELO, D. G. *et al.* Competency Profile in Genetics for Physicians in Brazil: A Proposal of the Brazilian Society of Medical Genetics and Genomics. **Rev Bras Educ Med** [online]. 2019, v. 43, n. 1 suppl 1, pp. 440-450.

MOLINA-GARCÍA, A. *et al.* Impact of rare diseases in oral health. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, v. 21, n. 5, p. e587-94, 2016.

MOREIRA, M. C. N. *et al.* When rarity is an asset: political activism for the rights of persons with rare diseases in the Brazilian Unified National Health System. **Cad Saude Publica**, v. 34, p. e00058017, 2018.

MORTIER, Geert R. *et al.* Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2019 revision. **Am J Med Genet A**, v. 179, n. 12, p. 2393-2419, 2019.

MORTON, E. Excessive bleeding after surgery in osteogenesis imperfecta. **Br J Oral Maxillofac Surg** v. 25, p. 507-511, 1987.

MUENZER, J. The Mucopolysaccharidoses: a heterogeneous group of disorders with variable pediatric presentations. **J Pediatr**, v.144, p.27-34, 2004.

MUENZER, J. *et al.* Ten years of the Hunter Outcome Survey (HOS): insights, achievements, and lessons learned from a global patient registry. **Orphanet Journal of Rare Disease**, v.12, n.1, p.82, 2017.

MUÑOZ SÁNCHEZ, A. I.; BERTOLOZZI, M. R. Pode o conceito de vulnerabilidade apoiar a construção do conhecimento em Saúde Coletiva? **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 12, p. 319-324, 2007

MURPHY, A. *et al.* Financial burden in families of children with osteogenesis imperfecta (OI). In: **8th International Conference on Children**. Bioscientifica, 2017.

NATOWICZ, M.R. *et al.* Clinical and biochemical manifestations of hyaluronidase deficiency. **N Engl J Med**, v.335, n.14, p.1029-1033, 1996.

NICHIATA, L. Y. I. *et al.* A utilização do conceito "vulnerabilidade" pela enfermagem. **Rev Lat Am Enfermagem**, v. 16, n. 5, p. 923-928, 2008.

NGUENGANG WAKAP, S. N. *et al.* Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. **Eur J Hum Genet**, v. 28, n. 2, p. 165-173, 2020.

NGUYEN, M.S. *et al.* Occlusal features and need for orthodontic treatment in persons with osteogenesis imperfecta. **Clin Exp Dent Res**, v. 3, n.1, p.19-24, 2017.

NUSSBAUM, R. L. *et al.* **Genética Médica**. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. 397p.

O'CONNELL, A. C.; MARINI, J. C. Evaluation of oral problems in an osteogenesis imperfecta population. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod** v. 87, n. 2, p. 189-196, 1999.

Osteogenesis Imperfecta Federation Europe - OIFE. Disponível em: <http://www.oife.org/index.php/EN>. Acesso em: 16 nov. 2019.

OKAWA, R. *et al.* Oral manifestations of Japanese patients with osteogenesis imperfecta. **Pediatr Dent J** v. 27, n. 2, p.73-78, 2017.

OLIVEIRA, A.C. *et al.* Mothers' perceptions concerning oral health of children and adolescents with Down syndrome: a qualitative approach. **Eur Paediatr Dent**, v. 11, n. 1, p. 27-30, 2010

OLIVEIRA, J. S. *et al.* Intellectual disability and impact on oral health: a paired study. **Spec Care Dent**, v. 33, n. 6, p. 262-268, 2013.

ONÇAG, G.; ERTAN, E. A. M.; CAL, E. Multidisciplinary treatment approach of Morquio syndrome (Mucopolysaccharidosis Type IVA). **Angle Orthod**, v.76, n.2, p.335-340, 2006.

ORMISTON, I. W.; TIDEMAN, H. Orthognathic surgery in osteogenesis imperfecta: a case report with management considerations. **J Cranio Maxillofac Surg**, v. 23, n. 4, p. 261-265, 1995.

PAGE, M.J *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, v. 372, n. 71, 2021.

PALLOS, D. *et al.* Novel COL1A1 mutation (G599C) associated with mild osteogenesis imperfecta and dentinogenesis imperfecta. **Arch Oral Biol**, v. 46, n. 5, p. 459-470, 2001.

PETERSEN, K.; WETZEL, W. E. Recent findings in classification of osteogenesis imperfecta by means of existing dental symptoms. **ASDC J Dent Child**, v. 65, n. 5, p. 305-309, 1998.

PETRUCCELLI, J. L.; SABOIA, A. L. **Características étnico-raciais da população: classificações e identidades**. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística-IBGE, 2013.

PINTO, M *et al.* Complex care, high cost, and loss of income: frequent issues for families of children and adolescents with rare health conditions. **Cad Saúde Publica**, v. 35, n. 9, pp. e00180218, 2018..

PRADO, H.V. *et al.* Assessing a possible vulnerability to dental caries in individuals with rare genetic diseases that affect the skeletal development. **Orphanet J Rare Dis**, v.14, n.1, p.145-152, 2019.

PRADO, H. V. *et al.* Malocclusion in individuals with osteogenesis imperfecta: A systematic review and meta-analysis. **Oral Dis**, 2020.

PRINCE, S.E.; SIMPSON, M.T. Osteogenesis imperfecta. **Br J Oral Maxillofac Surg** v. 4, n. 38, p.399-400, 2000.

RAUCH, F.; GLORIEUX, F. H. Osteogenesis imperfecta. **Lancet**, v. 363, n. 9418, p. 1377-1385, 2004.

RAUCH, F.; TRAVERS, R; GLORIEUX, F. H. Pamidronate in children with osteogenesis imperfecta: histomorphometric effects of long-term therapy. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 91, n. 2, p. 511-516, 2006.

RAUCH, F. *et al.* Genotype–phenotype correlations in nonlethal osteogenesis imperfecta caused by mutations in the helical domain of collagen type I. **Eur J Hum Genet**, v. 18, n. 6, p. 642-647, 2010.

RETROUVEY, J. M. *et al.* Oro-dental and cranio-facial characteristics of osteogenesis imperfecta type V. (2018). **Eur J Med Genet**, v. 62, n. 12, p. 103606.

RIBEIRO, E. M. *et al.* A clinical multicenter study of orofacial features in 26 Brazilian patientes with diferente types of Mucopolysaccharidosis. **Cleft Palate Craniofac J**, v.52, n.3, p.352-358, 2015.

RINCHUSE, D.J. *et al.* Orthodontic treatment of patients using bisphosphonates: a report of 2 cases. **Am J Orthod Dentofacial Orthop**. Mar, v. 131, n. 3, p. 321-326, 2007.

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** v. 143, n. 3., p. 336-34, 2013.

RODRIGO C. Anesthesia for maxillary and mandibular osteotomies in osteogenesis imperfecta. **Anesth prog**. v. 42, n. 1, p.17-20, 1995.

ROSÉN, M.; MODING, M.; LARSON, O. Orthognathic bimaxillary surgery in two patients with osteogenesis imperfecta and a review of the literature. **Int J Oral Maxillofac Surg**, v. 40, n. 8, p. 866–873, 2011.

ROUSSEAU, M.; RETROUVEY, J. M. Osteogenesis imperfecta: potential therapeutic approaches. **PeerJ**, v. 6, p. e5464, 2018.

SANCHES, K. *et al.* Clinical features, dental findings and dental care management in osteogenesis imperfecta. **J Clin Pediatr Dent**, v. 30, n. 1, p. 77-82, 2006.

SCARPA, M. *et al.* Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease. **Orphanet J Rare Dis**, v.6, p.72, 2011.

SCHWARTZ, S. *et al.* Bisphosphonates, osteonecrosis, osteogenesis imperfecta and dental extractions: a case series. **J Can Dent Assoc**, v. 74, n. 6, p. 537-544, 2008.

SEOW, W. K. Developmental defects of enamel and dentine: challenges for basic science research and clinical management. **Aust Dent J**. v.59; p. 143-154, 2014.

SILLENCE, D. O.; SENN, A.; DANKS, D. M. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. **J Med Genet**, v. 16, n. 2, p. 101-116, 1979.

SHIMIZU, T. *et al.* A case of sagittal splitting ramus osteotomy in osteogenesis imperfecta with mandibular prognathism. [Jpn]. **J Jaw Deform**, v.15, n. 3, p. 133-9, 2005.

SHOURICK, J.; WACK; M., JANNOT, A.S. Assessing rare diseases prevalence using literature quantification. **Orphanet J Rare Dis**, v. 16, n. 1, p. 139, 2021.

SJÖGREEN, L.; ANDERSSON-NORINDER, J.; BRATEL, J. Oral health and oromotor function in rare diseases—a database study. **Swed Dent J**, v. 39, p. 23-37, 2015.

SOUSA, F.; ERDMANN, A. L. Vulnerabilidade Análise de conceito para apoiar as práticas de cuidado em saúde. **CIAIQ2015**, v. 1, 2015.

STAPLETON, M. *et al.* Clinical presentation and diagnosis of mucopolysaccharidoses. **Mol Genet Metab**, v.125, n. 2, p.4-17, 2018.

STARCH-JENSEN, T.; BLÆHR, T. L Transverse expansion and stability after segmental Le fort I osteotomy versus surgically assisted rapid maxillary expansion: a systematic review. **J Oral Maxillofac Res**, v. 7, n. 4, 2016.

SUAREZ-GUERRERO, J. L. *et al.* Mucopolisacaridosis: características clínicas, diagnóstico y de manejo. **Rev Chil Ped**, v.87, n.4, p.295-304, 2016.

SUN, L. *et al.* Relationship between the severity of malocclusion and oral health related quality of life: A systematic review and meta-analysis. **Oral Health Prev Dent**, v. 15, n. 6, p. 503-517, 2017.

SURENDRA, P. *et al.* Dentinogenesis imperfecta: a family which was affected for over three generations. **J Clinical Diagn Res** v. 7, n. 8, p. 1808, 2013.

SURI, L.; TANEJA P. Surgically assisted rapid palatal expansion: A literature review. **Am J Orthod Dentofacial Orthop**, v. 133, n. 2, p. 290-302, 2008.

TASHIMA, H. *et al.* Orthognathic surgery considerations for patients with undiagnosed type I osteogenesis imperfecta. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 69, n. 8, p. 2233-2241, 2011.

TEIXEIRA, S. A. *et al.* Mother's sense of coherence and dental characteristics in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: A paired study. **Spec Care Dent**, v. 41, n. 2, p. 170-177, 2021.

TEIXEIRA, S. A. *et al.* Assessment of oral hygiene in mentally disabled children. **Rev Odont Cien**, v. 30, n. 3, 2015.

THUESEN, K. J. *et al.* The dental perspective on osteogenesis imperfecta in a Danish adult population. **BMC oral health**, v. 18, n. 1, p. 175, 2018.

TORTOP, T.; KEYKUBAT, A.; YUKSEL, S. Facemask therapy with and without expansion. **Am J Orthodo Dentofacial Orthop**, v.132, n. 4, p. 467-474, 2007.

TOSI, L. L. *et al.* Initial report of the osteogenesis imperfecta adult natural history initiative. **Orphanet J Rare Dis**, v.10, n.1-12, 2015.

TURRA, G. S.; SCHWARTZ, I. V. Evaluation of orofacial motricity in patients with mucopolysaccharidosis: a cross-sectional study. **J Pediatr**, v.85, n.3, p.254-260, 2009.

VALADARES, E. R. *et al.* What is new in genetics and osteogenesis imperfecta classification? **J Pediatr**, v. 90, n. 6, p. 536-541, 2014.

VALAYANNOPOULOS, V.; WIJBURG, A. F. Therapy for the mucopolysaccharidoses. **Rheumatology (Oxford)**, v.50, n.5, p.49-59, 2011.

VAN DIJK, F. S.; SILLENCE, D. O. Osteogenesis imperfecta: clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. **Am J Med Genet A**, v. 164, n. 6, p. 1470-1481, 2014.

VANZ, A. P. *et al.* Health-related quality of life of children and adolescents with osteogenesis imperfecta: a cross-sectional study using PedsQL™ **BMC Pediatrics**, v.18, n.1, p. 95, 2018.

VAUGHN, G. A. *et al.* The effects of maxillary protraction therapy with or without rapid palatal expansion: A prospective, randomized clinical trial. **Am J Orthod Dentofacial Orthop**, v.128, n. 3, p. 299-309, 2005.

VERWEIJ, J. P. *et al.* Risk factors for common complications associated with bilateral sagittal split osteotomy: A literature review and meta-analysis. **J Cranmaxillofac Surg**, v. 44, n. 9, p. 1170-1180, 2016.

VIEIRA, T. *et al.* Mucopolysaccharidoses in Brazil: What happens from birth to biochemical diagnosis? **Am J Med Genet A**, v.146, n.13, p.1741–1747, 2008.

VIJAY, S.; ED WRAITH, J. Clinical presentation and follow-up of patients with the attenuated phenotype of mucopolysaccharidosis type I. **Acta Paediatr**, v. 94, n. 7, p. 872-877, 2005.

WALLENTIN, U. Living with OI= Osteogenesis imperfecta= brittle bone disease. **Orphanet J Rare Dis**, v. 5, n. S1, p. P9, 2010.

WALTIMO-SIRÉN, J. *et al.* Craniofacial features in osteogenesis imperfecta: a cephalometric study. **Am J Med Genet A**, v. 133, n. 2, p. 142-150, 2005.

WHITESTONE, B.W.; CHAPNICK, P. Correction of mandibular prognathism in osteogenesis imperfecta tarda. A case report. **J Can Dent Assoc**, v. 52, n. 10, p. 853-856, 1986.

WHO-World Health Organization. **Priority Medicines for Europe and the World** 2013, 2013a. Disponível em:
<https://www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/Ch6_19Rare.pdf>. Acesso em: 30 jun. 2020

WHO-World Health Organization. Oral Health Surveys. Basic methods. 6 ed. Geneva: World Health Organization, 2013b. Disponível em:
<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/97035/1/9789241548649_eng.pdf?ua=1>. Acesso: 30 jun. 2020.

WRIGHT, C.F.; FITZPATRICK, D.R.; FIRTH, H.V. Paediatric genomics: diagnosing rare disease in children. **Nat Rev Genet**, v. 19, n. 5, p. 253, 2018.

ZELZER, E.; OLSEN, B. R. The genetic basis for skeletal diseases. **Nature**, v. 423, n. 6937, p. 343-348, 2003.

APÊNDICE A - Termo de consentimento livre e esclarecido (pais/responsáveis)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezado responsável,

Estamos realizando uma pesquisa sobre a saúde bucal de brasileiros com doença rara e sem doença rara. O objetivo é aprimorar o conhecimento e as formas de prevenção e tratamento odontológico para as pessoas com doença rara e melhoria da qualidade de vida. A pesquisa consiste do exame dos dentes do seu filho com doença rara e do seu filho doença rara (quando presente), e também do preenchimento de um questionário por você.

Esclarecemos que:

As informações sobre você e seu(s) filho(s) só interessam a vocês. Nos resultados da pesquisa ninguém saberá o seu nome e o nome do(s) seu(s) filho(s).

Você pode se recusar a responder qualquer pergunta que te cause algum constrangimento.

Você pode, a qualquer momento, desistir de fazer parte dessa pesquisa.

Caso não queira participar da pesquisa, você e o(s) seu(s) filho(s) não sofrerão nenhum tipo de prejuízo.

O exame dos dentes será realizado com um espelho clínico, sonda, gaze e algodão (todos esterilizados). A dentista usará luvas descartáveis, avental, gorro e máscara descartável. Este é um exame simples que não causará nenhum dano para o(s) seu(s) filho(s).

Caso seja constatada necessidade de tratamento odontológico, você será alertada e orientada sobre as providências a serem tomadas.

As informações coletadas são específicas para esta pesquisa, sendo que os resultados serão divulgados através de artigos científicos e apresentações orais e escritas em congressos de saúde.

Essa pesquisa está autorizada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Minas Gerais.

Contando com sua participação, agradecemos a sua colaboração.

Flávia Rabello (aluna do curso de doutorado da Faculdade de Odontologia da UFMG)

Nátalia Cristina Ruy Carneiro (aluna do curso de doutorado da Faculdade de Odontologia da UFMG)

Eu, _____, após ler e entender o objetivo da pesquisa descrita, concordo em responder o questionário e autorizo o exame dos dentes do(s) meu(s) filho(s).

Assinatura do responsável

Orientadora: Profa. Dra. Ana Cristina Borges de Oliveira (Tel: 31-3409-2442/2448)

Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais

End.: Av. Antônio Carlos, 6.627 - Unidade Administrativa II - 2º andar - Sala 2005, Campus Pampulha, CEP: 31270-901 - Belo Horizonte - MG, telefax: 31-3409-4592

APÊNDICE B - Termo de consentimento livre e esclarecido (Participantes a partir de 18 anos de idade)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezado responsável,

Estamos realizando uma pesquisa sobre a saúde bucal de brasileiros com doença rara e sem doença rara. O objetivo é aprimorar o conhecimento e as formas de prevenção e tratamento odontológico para as pessoas com doença rara e melhoria da qualidade de vida. A pesquisa consiste do exame dos dentes de pessoas com doença rara e pessoas sem doença rara, e também do preenchimento de um questionário por você.

Esclarecemos que:

As informações sobre você só interessam a você. Nos resultados da pesquisa ninguém saberá o seu nome e o nome.

Você pode se recusar a responder qualquer pergunta que te cause algum constrangimento.

Você pode, a qualquer momento, desistir de fazer parte dessa pesquisa.

Caso não queira participar da pesquisa, você não sofrerá nenhum tipo de prejuízo.

O exame dos dentes será realizado com um espelho clínico, sonda, gaze e algodão (todos esterilizados). A dentista usará luvas descartáveis, avental, gorro e máscara descartável. Este é um exame simples que não te causará nenhum dano.

Caso seja constatada necessidade de tratamento odontológico, você será alertada e orientada sobre as providências a serem tomadas.

As informações coletadas são específicas para esta pesquisa, sendo que os resultados serão divulgados através de artigos científicos e apresentações orais e escritas em congressos de saúde.

Essa pesquisa está autorizada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Minas Gerais.

Contando com sua participação, agradecemos a sua colaboração.

Flávia Rabello (aluna do curso de doutorado da Faculdade de Odontologia da UFMG)

Nátalia Cristina Ruy Carneiro (aluna do curso de doutorado da Faculdade de Odontologia da UFMG)

Eu, _____, após ler e entender o objetivo da pesquisa descrita, concordo em responder o questionário e autorizo o exame dos meus dentes.

Assinatura do responsável

Orientadora: Profa. Dra. Ana Cristina Borges de Oliveira (Tel: 31-3409-2442/2448)

Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais

End.: Av. Antônio Carlos, 6.627 - Unidade Administrativa II - 2º andar - Sala 2005, Campus Pampulha, CEP: 31270-901 - Belo Horizonte - MG, telefax: 31-3409-4592

APÊNDICE C - Termo de assentimento livre e esclarecido (Crianças e adolescentes entre 8 e 17 anos de idade)

TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezado adolescente / jovem,

Estamos realizando uma pesquisa sobre a saúde bucal de brasileiros com doença rara e sem doença rara. O objetivo é aprimorar o conhecimento e as formas de prevenção e tratamento odontológico para as pessoas com doença rara e melhoria da qualidade de vida. A pesquisa consiste do exame dos seus dentes e também do preenchimento de um questionário pelos pais/responsáveis.

Esclarecemos que:

As informações sobre você só interessam a você e aos seus pais/responsável. Nos resultados da pesquisa ninguém saberá o seu nome.

Você pode, a qualquer momento, desistir de fazer parte dessa pesquisa.

Caso não queira participar da pesquisa, você e o seu irmão/irmã não sofrerão nenhum tipo de prejuízo.

O exame dos seus dentes será realizado com um espelho clínico, sonda, gaze e algodão (todos esterilizados). A dentista usará luvas descartáveis, avental, gorro e máscara descartável. Este é um exame simples que não causará nenhum dano para você.

Caso seja constatada necessidade de tratamento odontológico, você e seus pais/responsável serão alertados e orientados sobre as providências a serem tomadas.

As informações coletadas são específicas para esta pesquisa, sendo que os resultados serão divulgados através de artigos científicos e apresentações orais e escritas em congressos de saúde.

Essa pesquisa está autorizada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Minas Gerais.

Contando com sua participação, agradecemos a sua colaboração.

Flávia Rabello (aluna do curso de doutorado da Faculdade de Odontologia da UFMG)

Nátalia Cristina Ruy Carneiro (aluna do curso de doutorado da Faculdade de Odontologia da UFMG)

Eu, _____, de ____ anos, após ler e entender o objetivo da pesquisa descrita, autorizo o exame dos meus dentes.

Assinatura do adolescente/jovem

Orientadora: Profa. Dra. Ana Cristina Borges de Oliveira (Tel: 31-3409-2442/2448)

Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais

End.: Av. Antônio Carlos, 6.627 - Unidade Administrativa II - 2º andar - Sala 2005, Campus Pampulha, CEP: 31270-901 - Belo Horizonte - MG, telefax: 31-3409-4592

APÊNDICE D - Questionário para os pais/responsáveis

QUESTIONÁRIO PARA OS PAIS/RESPONSÁVEIS

Data: _____ Nº _____

Cidade Unidade: _____

Nome do participante: _____

MPS _____ OI _____ Controle _____

IDENTIFICAÇÃO

Cidade onde ele(a) vive: _____

Tipo de OI/MPS (registro médico): _____

Idade (anos): _____

Sexo: 0.() masculino 1.() feminino

Cor da pele: 0.() branca 1.() preta 2.() parda 3.() amarela

Escolaridade

0. () Analfabeto /Primário Incompleto 3. () Médio completo/Superior incompleto
 1. () Primário completo / Fundamental Incompleto 4. () Superior completo
 2. () Fundamental completo/Médio incompleto

SAÚDE GERAL

1) Seu filho(a) faz uso frequente de algum medicamento/remédio?

0. () Sim

Qual? 0. () Pamidronato 1.() Outro: _____

1. () Não

2. () Não sei

2) Seu filho(a) possui alergia ao látex?

0. () Sim 1. () Não 2. () Não sei

HÁBITOS DE HIGIENE BUCAL

3) Quantas vezes ao dia os dentes do seu filho(a) são escovados (por ela ou outra pessoa)?

0. () Nenhuma 2. () Duas

1. () Uma 3. () Três ou mais vezes

4) Quantas vezes ao dia seu filho(a) usa fio dental (ela própria ou outra pessoa)?

0. () Nenhuma 2. () Duas

1. () Uma 3. () Três ou mais vezes

5) Quantas vezes ao dia seu filho(a) usa enxaguante bucal?

0. () Nenhuma 2. () Duas
1. () Uma 3. () Três ou mais vezes

PERCEPÇÃO SOBRE A SAÚDE GERAL E BUCAL

6) Em geral, como você descreveria a saúde do seu filho(a)?

0. () Excelente/ Muito bom 2. () Ruim/ Muito ruim
1. () Boa/ Mediana 3. () Não sei

7) Como você descreveria a saúde dos dentes do seu filho(a)?

0. () Excelente/ Muito bom 2. () Ruim/ Muito ruim
1. () Boa/ Mediana 3. () Não sei

ASSISTÊNCIA ODONTOLÓGICA DO FILHO(A)

8) Nos últimos 12 meses, com que frequência seu filho(a) sentiu/sente dor de dente:

0. () Frequentemente 3. () Nunca
1. () Eventualmente 4. () Não sei
2. () Raramente

9) Quando foi a primeira visita odontológica do seu filho(a)?

0. () 0-2 anos 3. () Outra idade: _____
1. () 3-4 anos 4. () Meu filho(a) nunca foi ao dentista (Ir para questão 16)
2. () 5-6 anos 5. () Não sei

10) Quem recomendou um dentista para o seu filho(a)?

0. () Outros pais de filhos com OI
1. () A assistente social que me ajuda a conseguir serviços ou informações para o meu filho
2. () O dentista é o dentista da família
3. () Médico
4. () Amigos ou parentes
5. () Outro _____

11) Há quanto tempo foi a última visita do seu filho(a) ao dentista?

0. () Menos de 1 ano 2. () Mais de 2 anos
1. () 1 a 2 anos 3. () Não sei

12) Na última visita do seu filho (a) ao dentista, qual foi o motivo principal dele (a) precisar de atendimento odontológico?

0. () Consulta de rotina 4. () Para extrair dente ou outra cirurgia
1. () Limpeza 5. () Dor de dente
2. () Para restaurar dentes 6. () Outra razão. Especifique: _____
3. () Problemas com a gengiva

13) Na sua opinião, seu filho (a) recebeu atendimento odontológico adequado na última visita ao dentista?

0. () Sim 1. () Não Por que? _____

14) (Responder apenas para o filho com OI). Na sua opinião, o dentista tinha conhecimento suficiente sobre OI?

0. () Sim 2. () Não Por quê? _____

1. () Um pouco

15) Seu filho (a) esteve/está sob tratamento ortodôntico (tratamento para corrigir a posição dos dentes)?

0. () Sim

Em qual tipo de serviço ele (a) realizou o tratamento?

0. () Público

3. () Hospital

1. () Privado

4. () Outro. Especificar: _____

2. () Faculdade de Odontologia

1. () Não

2. () Não sei

16) Que tipo de assistência médica o seu filho(a) utiliza?

0. () Pública 2. () Ambas

1. () Privada 3. () Nenhuma

17) Que tipo de assistência odontológica o seu filho(a) utiliza?

0. () Pública 2. () Ambas

1. () Privada 3. () Nenhuma

ACESSO À ASSISTÊNCIA ODONTOLÓGICA

18) Onde o seu filho(a) normalmente recebe atendimento odontológica?

0. () Serviço público

3. () Hospital

1. () Serviço privado

4. () Outro. Especificar _____

2. () Faculdade de Odontologia

5. () Criança nunca foi ao dentista (Ir para a questão 24)

19) Você teve dificuldade para achar um dentista para tratar o seu filho(a)?

0. () Sim Por quê? _____

1. () Não

20) Você teve algum problema para conseguir transporte para o seu filho(a) ir ao dentista na última consulta?

1. () Sim. Especificar: _____

0. () Não

21) Seu filho(a) recebeu toda assistência odontológica necessária na última consulta?

0. () Sim

1. () Não Por que? _____

22) Você já marcou uma consulta para o seu filho(a) com um dentista especialista?

0. () Sim Qual a especialidade? _____

Em sua opinião, o especialista tinha conhecimento adequado sobre OI?

0. () Sim 1. () Um pouco 2. () Não Por quê? _____

1. () Não

23) Quais as razões que dificultaram para o seu filho(a) receber tratamento dentário? (Marque todas as opções aplicáveis)

0. () Não houve dificuldades

1. () É difícil encontrar um dentista que entenda a condição do meu filho(a)

Se sim, até que idade?

0. () ainda mama no peito 1. () < 6 meses 2. () 6-18 meses 3. () 19-24 meses 4. () mais de 24 meses

31) Ele (a) usou (ou ainda usa) mamadeira?

0. () sim 1. () não

Se sim, até que idade?

0. () ainda usa mamadeira 1. () até 12 meses 2. () 13-24 meses 3. () 25-36 meses 4. () mais de 36 meses

32) Ele (a) usou (ou ainda usa) chupeta?

0. () sim 1. () não

Se sim, até que idade?

0. () ainda usa chupeta 1. () até 12 meses 2. () 13-24 meses 3. () 25-36 meses 4. () mais de 36 meses

Se sim, em que momento? 0 () quando acordado 1 () quando dorme 2 () o tempo todo

33) Ele (a) chupa (ou chupou o dedo)?

0. () sim 1. () não

Se sim, até que idade?

0. () ainda chupa dedo 1. () até 12 meses 2. () 13-24 meses 3. () 25-36 meses 4. () mais de 36 meses

Se sim, em que momento? 0. () quando acordado 1. () quando dorme 2. () o tempo todo

34) Ele (a) tem o hábito de “ficar mordendo” algum dedo / roer unha?

0. () sim 1. () não

35) Ele (a) já foi submetido a alguma cirurgia?

0. () sim 1. () não

Se sim, qual? 0. () Ortopédica 1. () amígdala/adenóide 2. () Coração 3. () outra: _____

Você quer fazer algum comentário sobre esta pesquisa?

Obrigada pela sua participação!!

APÊNDICE E - Ficha de avaliação clínica odontológica

DATA: _____ N° _____

CIDADE / UNIDADE: _____

NOME DO PARTICIPANTE: _____

1) Selamento labial	0. () Presente	1. () Ausente
---------------------	-----------------	----------------

2) Respiração	0. () Nasal	1. () Bucal
---------------	--------------	--------------

3) Defeitos de desenvolvimento de esmalte	0. () Presente 0. () decíduos 1. () permanentes Dente (s): _____ 0. () opacidade demarcada 1. () opacidade difusa 2. () hipoplasia 3. () outros defeitos 4. () opacidade demarcada e difusa 5. () opacidade demarcada e hipoplasia 6. () opacidade difusa e hipoplasia 4. () todas as três alterações	1. () Ausente
---	---	----------------

4) Dentinogênese Imperfeita	0. () Presente 0. () decíduos 1. () permanentes Dente (s): _____ Coroa dentária: 0. () com alteração: Forma: _____ 1. () sem alteração	1. () Ausente
-----------------------------	---	----------------

5) Anomalias dentárias	0. () Presente 0. () dente conóide 1. () microdontia 2. () giroversão 3. () agenesia 4. () outra: _____	1. () Ausente
------------------------	--	----------------

EXAME OCLUSAL

6) Apinhamento dentário	0. () Presente Dentes: _____	1. () Ausente
-------------------------	----------------------------------	----------------

7) Giroversão	0. () Presente	1. () Ausente
---------------	-----------------	----------------

8) Trespasse horizontal / Sobressaliência	0. () Normal	1. () Aumentado	2. () Diminuído	3. () Negativo
---	---------------	------------------	------------------	-----------------

9) Trespasse vertical / Sobremordida	0. () Normal	1. () Aumentado mordida profunda	2. () Diminuído	3. () Negativo	4. () Topo a topo
--------------------------------------	---------------	-----------------------------------	------------------	-----------------	--------------------

10) Mordida cruzada	0. () Posterior __ Unilateral __ Bilateral 1. () Anterior	2. () Ausente
---------------------	--	----------------

11) Mordida aberta	0. () Posterior __ Unilateral __ Bilateral 1. () Anterior	2. () Ausente
--------------------	--	----------------

12) Atresia dos arcos	0.() Superior 1.() Inferior 2.() Ambos	2.() Ausente
-----------------------	---	---------------

13) Dentição	0.() Decídua 1.() Mista 2.() Permanente
--------------	--

14) Classificação de Angle

0. () Oclusão Normal
1. () Classe I
2. () Classe II divisão 1 -Subdivisão: 0 () Direita 1 () Esquerda
3. () Classe II divisão 2 -Subdivisão : 0 () Direita 1 () Esquerda
4.() Classe III - Subdivisão : 0 () Direita 1 () Esquerda

15) Relação de canino

Lado Direito: 0. () Classe I 1. () Classe II 2. () Classe III

Lado Esquerdo: 0. () Classe I 1. () Classe II 2.() Classe III

RESULTADO FINAL

16) Má oclusão

0. () Presente 1. () Ausente

----- // -----

ÍNDICE DE HIGIENE ORAL SIMPLIFICADO (IHOS)Critérios diagnósticos e códigos usados no IHOS

Critérios para placa	Código	Critérios para cálculo dental	Código
Inexistência de placa	0	Inexistência de cálculo	0
Pouca placa (< de 1/3)	1	Pouco cálculo (< de 1/3)	1
Placa cobrindo + que 1/3 e - de 2/3	2	Cálculo cobrindo + de 1/3 e - de 2/3	2
Placa cobrindo + de 2/3	3	Cálculo cobrindo + de 2/3	3
Dente índice e substituto inexistentes	X	Dente índice e substituto inexistentes	X

Presença de placa / cálculo dental					
Superfície vestibular	Código		Superfície lingual	Código	
	Placa	Cálculo		Placa	Cálculo
Dente 11 / 51			Dente 36 / 75		
Dente 31/ 71					
Dente 16 / 55			Dente 46 / 85		
Dente 26 / 65					

TOTAL 1 (T1): _____

TOTAL 2 (T2): _____

RESULTADO FINAL (T1 + T2): _____

(soma dos códigos de cada dente dividida pelo total de dentes examinados)

32) IHOS (Resultado Final)

0. () 0 a 1 / Satisfatória

2. () 2,1 a 3 / Deficiente

1. () 1,1 a 2 / Regular

3. () a partir de 3,1 / Muito ruim

----- // -----

EXPERIÊNCIA DE CÁRIE (CPOD / ceod

Classificação dos dentes

		55	54	53	52	51		61	62	63	64	65		
17	16	15	14	13	12	11		21	22	23	24	25	26	27
47	46	45	44	43	42	41		31	32	33	34	35	36	37
		85	84	83	82	81		71	72	73	74	75		

HÍGIDO (H) ____

CÁRIE cavitada (C) ____

RESTAURADO (R) ____

AUSENTE (A) ____

EXTRAÍDO (E) ____

RESTO radicular (Rr) ____

RESTAURAÇÃO ausente (Ra) ____

34) Cárie dentária (Resultado Final)

0.() Presente

1. () Ausente

----- // -----

MUCOSA BUCAL

Mucosa labial	0. () Normal	1. () Com alteração
Comissuras labiais	0.() Normal	1. () Com alteração
Mucosa jugal (bochecha)	0.() Normal	1. () Com alteração
Mucosa vestibular	0. () Normal	1. () Com alteração
Gengiva	0. () Normal	1. () Com alteração
Palato mole e/ou duro	0.() Normal	1. () Com alteração
Língua (dorso / lateral ventre /)	0. () Normal	1. () Com alteração
Assoalho da boca	0. () Normal	1. () Com alteração

35) Alteração de mucosa bucal (Resultado Final)

0. () Presente

1. () Ausente

----- // -----

ANEXO A - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG- MPS

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Projeto: CAAE -01480212.4.0000.5149

Interessado(a): Profa. Ana Cristina Borges de Oliveira
Departamento de Odontologia Social e
Preventiva
Faculdade de Odontologia

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 25 de abril de 2013, o projeto de pesquisa intitulado "**Saúde bucal de indivíduos com mucopolissacaridose**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.


Profa. Maria Teresa Marques Amara
Coordenadora do COEP-UFMG

ANEXO B - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG- OI

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Projeto: CAAE – 54755516.4.0000.5149

Interessado(a): Profa. Ana Cristina Borges de Oliveira
Departamento de Odontologia Social e Preventiva
Faculdade de Odontologia- UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 31 de agosto de 2016 , o projeto de pesquisa intitulado “ **Assistência odontológica para indivíduos brasileiros com osteogênese imperfeita**” bem como:

- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.
- Termo de Assentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto através da Plataforma Brasil.

Prof.^a Dr.^a Vivian Resende
Coordenadora do COEP-UFMG

ANEXO C – Comprovante de submissão do artigo 2

Journal of ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGERY

em Editorial Manager

HOME • LOGOUT • HELP • REGISTER • UPDATE MY INFORMATION • JOURNAL OVERVIEW
 MAIN MENU • CONTACT US • SUBMIT A MANUSCRIPT • INSTRUCTIONS FOR AUTHORS • PRIVACY

Role: Author Username: frabello

Submissions Being Processed for Author Flavia Rabello, Ph.D student

Page: 1 of 1 (1 total submissions) Display 10 results per page.

Action	Manuscript Number	Title	Initial Date Submitted	Status Date	Current Status
View Submission Send E-mail		Orthodontic treatment and orthognathic surgery for individuals with osteogenesis imperfecta: systematic review	Jun 19 2021 5:26PM	Jun 19 2021 5:26PM	Submitted to Journal

Page: 1 of 1 (1 total submissions) Display 10 results per page.

<< Author Main Menu

PRODUÇÃO INTELECTUAL DURANTE O DOUTORADO

Artigos publicados em periódico

PRADO, H. V.; TEIXEIRA, S. A.; **RABELLO, F.**; VARGAS-FERREIRA, F.; BORGES-OLIVEIRA, A. C.; ABREU, L. G. Malocclusion in individuals with Osteogenesis Imperfecta: systematic review and meta-analysis. *Oral Diseases*, 2020 (Qualis A1).

RABELLO, F.; ARAÚJO, V.E.; MAGALHÃES, S.M.S. Effectiveness of oral chlorhexidine for the prevention of nosocomial pneumonia and ventilator-associated pneumonia in intensive care units: Overview of systematic reviews. *International Journal of Dental Hygiene*; v.16, p. 441– 449, 2018 (Qualis B2).

Artigos aceitos para publicação

RABELLO, F.; PRADO, H. V.; ANGELO, G. L.; MARTINS, M. B.; CARNEIRO, N. C. R.; BORGES-OLIVEIRA, A. C. Mothers of a child with cerebral palsy: perception on the diagnosis moment and the child's general and oral health. *Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada* (Qualis B3). Aceito em maio 2021.

Artigos submetidos

RABELLO, F.; PRADO, H. V.; DEBOSSAN, S. A. T.; CARNEIRO, N. C. R.; ABREU, L. G.; BORGES-OLIVEIRA, A. C. Orthodontic treatment and orthognathic surgery for individuals with osteogenesis imperfecta: systematic review. (Submetido no periódico *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* (Qualis A3). Submetido em maio 2021.

CARNEIRO, N. C. R.; BARROS, M. S.; **RABELLO, F.**; VARGAS-FERREIRA, F.; GOYATÁ, F. R.; BORGES-OLIVEIRA, A. C. Indirect resin restorations in an adolescent with Dentinogenesis Imperfecta associated with Osteogenesis Imperfecta: a case report. (Submetido no periódico *General Dentistry* (Qualis B2). Submetido em agosto 2020.

Capítulo de livro

RABELLO, F.; MOURA, R. N. V.; VASCONCELOS, M.; TRAJANO, V. C. C.; PAULA, C.J.; SIMPSON, J.; ZINA, L. G. Promoção da Saúde Bucal do Adulto: experiência de integração ensino-serviço na Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais. In: Fernanda Campos de Almeida Carrer; Gilberto Alfredo Pucca Júnior; Maria Ercília de Araújo. (Org.). SUS e Saúde Bucal no Brasil - Por um futuro com motivos para sorrir. 1ed. São Paulo: Faculdade de Odontologia da USP, v. 1, p. 139-141, 2019.

CARNEIRO, N. C. R.; **RABELLO, F.**; CASTILHO L. S.; VARGAS-FERREIRA, F.; BORGES-OLIVEIRA, A. C. Atenção odontológica para crianças e adolescentes com deficiência: experiência da Faculdade de Odontologia da UFMG. In: Dorival Pedroso da Silva; Mariana Gabriel; Mariana Lopes Galante. (Org.). SUS e Saúde Bucal no Brasil: Por um Futuro com Motivos para Sorrir. 1ed. São Paulo: Faculdade de Odontologia da USP, v. 1, p. 63-67, 2019.

Resumos publicados em anais de eventos científicos

RABELLO, F.; Martins, M. B.; Prado, HV; Carneiro, N. C. R.; Martins, RC; Borges-Oliveira AC. Ser mãe de um filho com paralisia cerebral: percepção do momento do diagnóstico e da saúde geral e bucal da criança. In: 37ª Reunião Anual da SBPqO. Brazilian Oral Research 2020. v. 34. p. 41, 2020.

Mota, R.N.; Paiva, S.M.; **RABELLO, F.**; Teixeira, S.A.; Prado, H.V.; Borges-Oliveira, A.C. Prevalência de alterações oclusais em crianças e adolescentes com Osteogênese Imperfeita. In: XXIX Semana de Iniciação Científica 2020. Belo Horizonte. Anais da Semana do Conhecimento UFMG, 2020.

DEPS TD; PRADO, HV; **RABELLO, F.**; CARNEIRO, N. C. R.; TEIXEIRA, S. A.; CASTILHO LS; BORGES-OLIVEIRA AC. Atenção odontológica para indivíduos com doenças genéticas raras: experiência da Faculdade de Odontologia da UFMG. In: XXXI Congresso Brasileiro de Genética Médica, Salvador. Anais CBGM 2019. p. 156-156, 2019.

DEPS TD; FABRETTI, VCA; CARNEIRO, N. C. R.; **RABELLO, F**; TEIXEIRA, S. A.; PRADO, HV; BORGES-OLIVEIRA AC. Vulnerabilidade à cárie dentária em uma criança com a síndrome de Artrogripose, disfunção renal e colestase (síndrome ARC): relato de caso. In: XXXI Congresso Brasileiro de Genética Médica, Salvador. Anais CBGM 2019. p. 237-237, 2019.

MOTA, R.N.; **RABELLO, F.**; TEIXEIRA, S.A.; PRADO, H.V.; PAIVA, S.M.; BORGES-OLIVEIRA AC. Experiência de cárie dentária em crianças e adolescentes com doenças genéticas raras de envolvimento esquelético. In: XXVIII Semana de Iniciação Científica / Semana do Conhecimento UFMG 2019, Belo Horizonte. Anais da XXVIII Semana de Iniciação Científica / Semana do Conhecimento UFMG, 2019.

RABELLO F.; MOTA, R. N.; DEPS, T. D.; MARTINS, R. C.; PAIVA, S. M.; BORGES-OLIVEIRA, A. C. Hábitos de sucção nutritivos e não nutritivos de crianças e adolescentes com doença genética rara. In: 36a Reunião Anual SBPqO, 2019, Campinas. Brazilian Oral Research, v. 33. p. 361-361, 2019.

PRADO, H. V.; TEIXEIRA, S. A., **RABELLO, F.**; VARGAS-FERREIRA, F.; BORGES-OLIVEIRA, A. C.; ABREU, L. G. Má oclusão em indivíduos com Osteogênese Imperfeita: revisão sistemática e meta-análise. In: 36a Reunião Anual SBPqO, 2019, Campinas. Brazilian Oral Research, v. 33. p. 557-557, 2019.

RABELLO, F.; ALMEIDA, T. D. D.; PAIVA, S. M.; MARTINS, R. C.; BORGES-OLIVEIRA, A. C. Amamentação e hábitos de sucção não nutritivos em indivíduos com doenças genéticas raras In: XX Reunião Anual da SNNPqO, 2018, Recife. Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica integrada, v. 18. p. 98-98, 2018.

VARGAS-FERREIRA, F.; CARNEIRO, N. C. R.; ALMEIDA, T. D. D.; PRADO, H. V.; TEIXEIRA, S. A.; **RABELLO, F.**; CASTILHO, L. S; BORGES-OLIVEIRA, A. C. Atendimento odontológico para crianças e adolescentes com erros inatos do metabolismo In: XXX Congresso Brasileiro de Genética Médica, Rio de Janeiro. XXX Congresso Brasileiro de Genética Médica, p. 175-175, 2018.

RABELLO, F.; CARNEIRO, N. C. R.; Souza, I.C.; Graça, A.A.G.; Pordeus, I.A.; BORGES-OLIVEIRA, A.C. Fatores associados ao bruxismo em crianças e adolescentes com Síndrome de Down In: 35ª reunião Anual SBPqO. Campinas. Brazilian Oral Research, v.32. p. 409-409, 2018.

FABRETTI, V. C. A.; CARNEIRO, N. C. R.; **RABELLO, F.;** VARGAS-FERREIRA, F.; CASTILHO, L. S.; BORGES-OLIVEIRA, A.C. Atendimento odontológico para pacientes com erros inatos do metabolismo. In: 35ª Reunião Anual SBPqO, 2018, Campinas. Brazilian Oral Research, v. 32. p. 36-36, 2018.

TEIXEIRA, S. A.; PRADO, H. V.; **RABELLO, F.;** VARGAS-FERREIRA, F.; A, L.G.; BORGES-OLIVEIRA, A.C. Características bucais de crianças e adolescentes com Osteogênese Imperfeita que fazem uso de Bifosfonatos In: 35ª Reunião Anual da SBPqO, 2018, Campinas. Brazilian Oral Research, v. 32. p. 405-405, 2018.

RABELLO, F.; CARNEIRO, N. C. R.; MATTOS, F. F.; Gomes, V.E.; BORGES-OLIVEIRA, A.C. Conhecimento dos professores do ensino fundamental sobre a promoção da saúde In: XIV Encontro Científico da Faculdade de Odontologia da UFMG, Belo Horizonte. Arquivos em Odontologia., 2018.

RABELLO, F.; CARNEIRO, N. C. R.; SOUZA, I.C.; GRAÇA, A. A. G.; PORDEUS, I.A.; BORGES-OLIVEIRA, A. C. Fatores associados ao bruxismo em crianças e adolescentes com Síndrome de Down In: 35ª reunião Anual SBPqO, 2018, Campinas. Brazilian Oral Research, v. 32. p. 409, 2018.

DEPS T. D.; **RABELLO, F.;** CARNEIRO, N. C. R.; Pordeus, I.A.; BORGES-OLIVEIRA, A. C. Percepção dos pais sobre qualidade de vida relacionada a saúde bucal de indivíduos com Mucopolissacaridoses: um estudo transversal pareado In: 35ª Reunião Anual SBPqO, Campinas. Brazilian Oral Research. v. 32. p. 88, 2018.

Apresentação de trabalhos em eventos científicos

RABELLO, F.; CARNEIRO, N. C. R. DEPS, T. D.; ABREU, M.H.N.G; MARTINS RC, BORGES-OLIVEIRA AC. Problemas bucais: vulnerabilidade de indivíduos brasileiros

com doenças genéticas raras. XV Encontro Científico da Faculdade de Odontologia da UFMG, Belo Horizonte, 2021.

RABELLO, F, MARTINS MB, SOARES ECB, DEPS TD, MARTINS RC, BORGES-OLIVEIRA AC. Ser mãe de um filho com paralisia cerebral: o impacto do diagnóstico e na saúde geral e bucal. 37a Reunião Anual Virtual SBPqO, 2020.

RABELLO, F.; MOTA, R. N.; DEPS, T. D.; MARTINS, R. C.; PAIVA, S. M.; BORGES-OLIVEIRA, A. C. Hábitos de sucção nutritivos e não nutritivos de crianças e adolescentes com doença genética rara. 36a Reunião Anual SBPqO, 2019, Campinas, SP.

RABELLO, F.; ALMEIDA, T. D. D.; PAIVA, S. M.; MARTINS, R. C.; BORGES-OLIVEIRA, A. C. Amamentação e hábitos de sucção não nutritivos em indivíduos com doenças genéticas raras. XX Reunião Anual da SNNPqO, 2018, Recife, PE.

RABELLO, F.; CARNEIRO, N. C. R.; Souza, I.C.; Graça, A.A.G.; Pordeus, I. A.; BORGES-OLIVEIRA, A. C. Fatores associados ao bruxismo em crianças e adolescentes com síndrome de Down. 35a Reunião Anual SBPqO, 2018, Campinas, SP.

RABELLO, F.; CARNEIRO, N. C. R.; MATTOS, F. F.; GOMES, V. E.; BORGES-OLIVEIRA, A. C. Conhecimento dos professores do ensino fundamental sobre a promoção da saúde. XIV Encontro Científico da Faculdade de Odontologia da UFMG, Belo Horizonte, MG, 2018.

RABELLO, F.; Martins, R. C.; BORGES-OLIVEIRA, A. C. Percepção de um grupo de mães de crianças com paralisia cerebral sobre saúde bucal. XIII Encontro Científico da Faculdade de Odontologia da UFMG, Belo Horizonte, 2017.

Participação em Bancas de Trabalhos de Conclusão de Curso

BORGES-OLIVEIRA, A. C.; **RABELLO, F.** Participação em banca de Ana Amélia Gontijo Graça. Síndrome de Prader-Willi: relato de caso clínico. 2019. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) - UFMG.

BORGES-OLIVEIRA, A.C.; **RABELLO, F.** Participação em banca de Isabela Castro de Souza. Prevalência de bruxismo em crianças e adolescentes com síndrome de Down: fatores associados. 2017. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) - UFMG.

Avaliação de trabalhos científicos em congresso

Comissão de avaliação de apresentações orais 20ª Jornada Odontológica/ 8º Encontro de Pesquisa. - Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, 2017.

Projeto de ensino

Desenvolvimento da avaliação formativa como parte dos processos de ensino-aprendizagem-avaliação nas disciplinas de graduação do Departamento de Odontologia Social e Preventiva. Coordenador: João Henrique Lara Amaral. Membros da equipe pedagógica: **FLAVIA RABELLO**; Janice Simpson de Paula; Carlos José de Paula Silva; Efigênia Ferreira e Ferreira; Flávio de Freitas Mattos; Maria Inês Barreiros Senna; Loliza Chalub Luiz Figueiredo; Maria José Batista Flores. Programa de Incentivo à Formação Docente, do Colegiado de Graduação da Faculdade de Odontologia/ UFMG, abril a dez./ 2018.

Projeto de pesquisa

Vulnerabilidade às doenças bucais de indivíduos com doenças genéticas raras. Coordenador: Ana Cristina Borges de Oliveira. Integrantes: Isabela Almeida Pordeus, Mauro Henrique Nogueira Guimarães de Abreu, Suélen Alves Teixeira, Saul Martins de Paiva, Tahyná Duda Deps, **FLAVIA RABELLO**, Heloísa Vieira Prado, Natália Cristina Ruy Carneiro, Ana Amélia Gontijo Graça, Ana Márcia Leal Martins, Valéria Cristina Almeida Fabretti. Faculdade de Odontologia/ UFMG. Integrante desde 2017.

Aspectos psicossociais associados à condição bucal de crianças e adolescentes com paralisia cerebral. Coordenador: Ana Cristina Borges de Oliveira. Integrantes Flávio

de Freitas Mattos, Lia S Castilho, Gabriela Lopes Angelo, **FLAVIA RABELLO**, Natália Cristina Ruy Carneiro, Maria Teresa Botti Rodrigues dos Santos, Maria Cristina Duarte Ferreira. Parceria com a Universidade Cruzeiro de Sul (UNICSUL). Faculdade de Odontologia/ UFMG. Integrante desde 2017.

Características clínicas e radiográficas de crianças e adolescentes com Osteogênese Imperfeita. Coordenador: Ana Cristina Borges de Oliveira. Integrantes: Eugênia Ribeiro Valadares; Suélen Alves Teixeira, Saul Martins de Paiva, Tahyná Duda Deps, Lucas Guimarães Abreu, **FLAVIA RABELLO**, Heloísa Vieira Prado, Natália Cristina Ruy Carneiro, Fabiana Vargas-Ferreira, Cláudia Borges Brasileiro, Rafaela Nayara Mota, Bruno Pereira dos Reis Santos, Ênio Cássio Barreto Soares. Integrante desde 2017.

Revisor de periódico

Parecerista ad-hoc. Arquivos em Odontologia, 2019.

Parecerista ad-hoc/. Revista de Odontologia da Unesp, 2019.

Parecerista ad-hoc. *Health Promotion International*, 2018.

Parecerista ad-hoc. *The Journal of Infection in Developing Countries*, 2108.

Revisor de projeto de agência de fomento

Parecerista ad-hoc/ 2018 *NCOHR Grant Proposal -CDale -18052018. Network for Canadian Oral Health Research (NCOHR), The New Frontier Seed Grant Program*, 2018.

Organização ou participação em comissão de evento científico

Comissão de avaliação de resumos simples e/ou trabalhos completos do 17º Simpósio e Iniciação Científica da Universidade Vale do Rio Doce, 2019.

Equipe de apoio do XIV Encontro Científico da Faculdade de Odontologia da UFMG, Belo Horizonte, MG, 07 a 09 de novembro de 2018.

Comissão organizadora do evento “A Mucopolissacaridose e a Odontologia”, Faculdade de Odontologia da UFMG, Belo Horizonte, MG, 15 de maio de 2018.

Comissão de avaliação de apresentações orais durante a 20ª Jornada Odontológica/ 8º Encontro de Pesquisa. - Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, 2017.

Atuação Docente

Graduação

Professora assistente - Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG.

2021/ 1º semestre - disciplinas: Saúde e Sociedade; Estágio Supervisionado I; Estágio Supervisionado II e Estágio Supervisionado III.

2017/ 2º semestre – disciplinas: Saúde e Sociedade (68h); Estágio Supervisionado I (68h); Estágio Supervisionado II (272h).

2017/ 1º semestre – disciplina: Estágio Supervisionado I (68h).

Professora convidada- Faculdade de Medicina/ UFMG.

2019/ 2º semestre – disciplina: Atenção Primária à saúde II (150h).

Monitoria voluntária - Faculdade de Odontologia/ UFMG.

2020/ 1º semestre - Disciplina “Atenção odontológica para crianças e adolescentes com deficiência”

Aula teórica “Atendimento odontológico de pacientes com deficiência” (4h)

2019/ 2º semestre - Disciplina “Atenção odontológica para crianças e adolescentes com deficiência”

Clínica (45h)

Aula teórica “Atendimento odontológico de pacientes com deficiência” (4h)

2019/ 1º semestre - Disciplina “Atenção odontológica para crianças e adolescentes com deficiência”

Clínica (45h)

Aula teórica “Atendimento odontológico de pacientes com deficiência” (4h)

2018/ 2º semestre - Disciplina “Atenção odontológica para crianças e adolescentes com deficiência”

Clínica (45 h)

Aula teórica “Atendimento odontológico de pacientes com deficiência” (4h)

2018/ 1º sem - Disciplina “Atenção odontológica para crianças e adolescentes com deficiência”

Clínica (30h)

Aula teórica “Políticas públicas de saúde para pacientes com deficiência” (4h)

Projeto de extensão

2018/ 1º sem. 2018

Monitoria voluntária no projeto de extensão “Promoção de saúde bucal para crianças e adolescentes com síndrome de Down”.

Clínica (30 h)

2018/ 2º sem.

Monitoria voluntária no projeto de extensão “Promoção de saúde bucal para crianças e adolescentes com síndrome de Down”.

Clínica (30 h)

Pós-graduação

Professora convidada - Faculdade Ciências Médicas, Belo Horizonte, MG.

XVII Seminário de Integração 2019 - disciplina: Metodologia Científica (8h).

XVI Seminário de Integração 2018 – disciplina: Metodologia Científica (8h).

Professora convidada – Aprimorar, Belo Horizonte, MG. Especialização em Gerontologia - disciplina: Epidemiologia do envelhecimento (16h), 2017.

Curso técnico

Professora convidada (Curso Auxiliar em Saúde Bucal) - Faculdade de Odontologia/UFMG.

2018/ 1º semestre - Disciplinas: Funcionamento e Dinâmica no Serviço Público e Privado (2h). Preparatório para Concurso Público (2h).

2017/ 2º semestre - Disciplinas: Funcionamento e Dinâmica no Serviço Público e Privado (4h). Preparatório para Concurso Público (2h).

Palestra

Mesa Redonda: Odontologia: Clorexidina - da prática hospitalar à evidência científica. XV Congresso Mineiro de Medicina Intensiva. Belo Horizonte/ MG, 2017.

Aprovação em concurso público

Professora substituta - Departamento de Odontologia Social e Preventiva - Faculdade de Odontologia/ UFMG, 2020.

Distinção recebida por atividade intelectual relevante

Top downloaded paper 2018-2019 - Wiley/ International Journal of Dental Hygiene.

Relevância acadêmica XXVIII Semana de Iniciação Científica. Experiência de cárie dentária em crianças e adolescentes com doenças genéticas raras de envolvimento esquelético. MOTA, R. N.; BORGES-OLIVEIRA, A. C.; **RABELLO, F.**; TEIXEIRA, S. A.; PRADO, H. V.; PAIVA, S. M., UFMG, Belo Horizonte, 2019.

Premiações

Reconhecimento Acadêmico - Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, 2017.