

HELOISA VIEIRA PRADO

**ANÁLISE OROFACIAL DE INDIVÍDUOS COM OSTEOGÊNESE
IMPERFEITA: *ÍNDICES RADIOMORFOMÉTRICOS, DIMENSÃO
FRACTAL DO OSSO MANDIBULAR E MÁ OCLUSÃO***

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

Heloisa Vieira Prado

**ANÁLISE OROFACIAL DE INDIVÍDUOS COM OSTEOGÊNESE
IMPERFEITA: ÍNDICES RADIOMORFOMÉTRICOS, DIMENSÃO
FRACTAL DO OSSO MANDIBULAR E MÁ OCLUSÃO**

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

Orientadora: Profa. Dra. Ana Cristina Borges Oliveira
Coorientadora: Profa. Dra. Fabiana Vargas Ferreira

Belo Horizonte
2021

Ficha Catalográfica

P896a Prado, Heloisa Vieira.
2021 Análise orofacial de indivíduos com Osteogênese
T Imperfeita: índices radiomorfométricos, dimensão fractal do
osso mandibular e má oclusão / Heloisa Vieira Prado. --
2021.

97 f. : il.

Orientadora: Ana Cristina Borges Oliveira.
Coorientadora: Fabiana Vargas Ferreira.

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

1. Osteogênese imperfeita. 2. Radiografia panorâmica. 3.
Osso e ossos. 4. Má oclusão. I. Oliveira, Ana Cristina
Borges. II. Ferreira, Fabiana Vargas. III. Universidade
Federal de Minas Gerais. Faculdade de Odontologia. IV.
Título.

BLACK - D047



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

FOLHA DE APROVAÇÃO

ANÁLISE RADIOLÓGICA OROFACIAL DE INDIVÍDUOS COM OSTEOGÊNESE IMPERFEITA

HELOISA VIEIRA PRADO

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

Aprovada em 07 de dezembro de 2021, pela banca constituída pelos membros:

Prof(a). Ana Cristina Borges de Oliveira - Orientador
UFMG

Prof(a). Fabiana Vargas Ferreira
UFMG

Prof(a). Poliana Valdelice da Cruz
AJES - Faculdade do Norte de Mato Grosso

Prof(a). Suélen Alves Teixeira Debossan
Exército Brasileiro

Prof(a). Claudia Borges Brasileiro
UFMG

Prof(a). Tania Mara Pimenta Amaral
UFMG

Belo Horizonte, 31 de agosto de 2022.



Documento assinado eletronicamente por **Tania Mara Pimenta Amaral, Professora do Magistério Superior**, em 01/09/2022, às 12:19, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

Documento assinado eletronicamente por **Claudia Borges Brasileiro, Professora do Magistério Superior**, em 01/09/2022, às 14:14, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Fabiana Vargas Ferreira, Professora do Magistério Superior**, em 01/09/2022, às 15:33, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Ana Cristina Borges de Oliveira, Professora do Magistério Superior**, em 01/09/2022, às 17:27, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Poliana Valdelice da Cruz, Usuária Externa**, em 08/09/2022, às 09:46, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Suélen Alves Teixeira Debossan, Usuária Externa**, em 22/09/2022, às 13:30, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1723565** e o código CRC **DAE1033E**.

Dedico este trabalho a todos os indivíduos
com Osteogênese Imperfeita.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter-me sustentado e guiado durante minha jornada de estudos. Como pude sentir Seu cuidado em cada detalhe e em cada conquista. Muito obrigada meu Senhor, a Ti toda honra e toda glória.

Aos meus pais que nunca mediram esforços para que eu chegasse até aqui. Sempre priorizaram os meus estudos. Serei eternamente grata. Aos meus irmãos, Ricardo e Eduardo pelo carinho e apoio nas horas delicadas. À minha tia, Marcia Elane Vieira, por ser uma amiga e por sempre estar ao meu lado quando precisei. Obrigada pela companhia quando estive em BH.

A todos professores do Programa de Pós-Graduação, em especial à minha querida orientadora, Profa. Ana Cristina Borges de Oliveira, pelo grande exemplo de ser humano e pelo seu brilhante profissionalismo. Por ter me proporcionado oportunidades de crescimento pessoal e científico, o que me permitiu ampliar os horizontes. Meus sinceros agradecimentos também pela confiança depositada em mim. À Profa. Fabiana Vargas Ferreira, por sua competência e exemplo profissional, que fortemente contribuíram para a realização deste estudo. À Profa. Cláudia Borges Brasileiro, pelo apoio e pelos ensinamentos imprescindíveis à concretização deste trabalho. Ao Prof. Lucas Guimarães Abreu, por ter contribuído com este trabalho com excelência. Aos professores da banca de qualificação e defesa. As relevantes considerações de cada um foram essenciais para finalização da tese. Muito obrigada!

A todos técnicos e profissionais do SAME/HC-UFMG e do Setor de Radiologia da Faculdade de Odontologia da UFMG. Obrigada pela paciência e auxílio.

A todos os membros do grupo de pesquisa "Odontologia para crianças e adolescentes com deficiência" coordenado pela professora Ana Cristina Borges de Oliveira, em especial Natália Carneiro, Flávia Rabello, Suélen Teixeira e Enio Barreto. Com vocês compartilhei desafios e muito trabalho. Muito obrigada pela parceria, pessoal!

Às amigas que a UFMG me presenteou, Poliana Cruz, Jéssica Bittencourt, Gabriela Luiza e Letícia Martins por dividirem as ansiedades e tornarem esse percurso mais leve.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes) pela concessão da bolsa de estudos, viabilizando financeiramente a realização do meu curso de doutorado.

À Profa. Isabela Pordeus, ao Prof. Mauro Henrique Nogueira Guimarães de Abreu e a todos os funcionários do Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Odontologia da UFMG, pelo empenho e dedicação ao programa.

À UFMG, por me oferecer uma formação de alta qualidade.

RESUMO

A Osteogênese Imperfeita (OI) é uma doença genética rara, caracterizada por ossos frágeis com fraturas recorrentes. Na maioria dos casos, a OI é causada por mutações nos genes *COL1A1* ou *COL1A2* os quais codificam o colágeno tipo I. Mutações em novos genes envolvidos na via do metabolismo ósseo têm sido descobertas. A OI está associada a alterações dentárias e craniofaciais, sendo as mais prevalentes a dentinogênese imperfeita e a má oclusão. A literatura tem mostrado que é possível prever o risco de fratura óssea ao analisarmos índices radiomorfométricos e dimensão fractal (DF) da mandíbula em radiografias panorâmicas. O objetivo desta pesquisa foi verificar se há diferenças no padrão de oclusão, na cortical e no trabeculado ósseo mandibular de indivíduos com OI quando comparados com indivíduos sem OI. Desse modo, a tese conta com a apresentação de dois artigos científicos. O primeiro artigo objetivou analisar dois índices radiomorfométricos, o índice cortical mandibular (ICM) e o índice mental (IM), e a DF do trabeculado ósseo mandibular de indivíduos com OI e comparar com indivíduos sem OI. Foi realizado um estudo transversal, pareado por idade e sexo, com 20 indivíduos com OI e 40 sem OI. Os dados foram obtidos por meio de radiografias panorâmicas de pacientes com OI e sem OI atendidos na Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (protocolo 02470518.3.0000.5149). O teste t pareado ($p < 0,05$) foi usado para comparar os valores de IM e DF. O teste do qui-quadrado ($p < 0,05$) comparou o ICM entre os grupos. A média de idade de ambos os grupos foi 13,10 anos ($\pm 6,57$). O valor médio do IM foi de 2,08 ($\pm 0,79$) no grupo de indivíduos com OI e 2,91 ($\pm 0,60$) para indivíduos sem OI ($p < 0,001$). Com relação à DF, o ROI do côndilo de indivíduos com OI foi significativamente menor do que indivíduos normotípicos ($p = 0,002$). O grau C3 do ICM foi mais frequente entre os indivíduos com OI ($p < 0,001$). Indivíduos com OI apresentaram valores menores nos IM e DF, além de pior morfologia da cortical mandibular. O segundo artigo, uma revisão sistemática e meta-análise (já publicada), objetivou avaliar se indivíduos com OI são mais afetados por má oclusão do que indivíduos normotípicos. Foi realizada uma busca nas principais bases. A avaliação do risco de viés e a análise da força de evidência foram conduzidas. Em comparação com indivíduos sem OI, o grupo com OI teve 19,69 vezes mais chance de apresentar má oclusão de Classe III de Angle (OR = 19,69, IC: 9,00–43,09) e apresentar maior mordida cruzada anterior (MD = 6,08, CI: 2,40–9,77). Indivíduos sem OI tiveram um ângulo ANB (MD = 3,88, IC: 1,15–6,61) e ângulo SNA (MD = 2,11, IC: 0,24–3,98) significativamente maiores em comparação com indivíduos com OI. Nenhuma diferença entre os grupos foi encontrada para SNB (MD = -0,50, IC: -2,21 a 1,21) e mordida aberta (MD = 0,98, IC: -0,29 a 2,25). A maioria dos estudos incluídos teve qualidade metodológica moderada. A força da evidência foi baixa ou muito baixa. A ocorrência de má oclusão Classe III de Angle e mordida cruzada anterior foi maior entre os indivíduos com OI em comparação com aqueles sem OI.

Palavras-chave: Osteogênese imperfeita. Radiografia panorâmica. Osso cortical. Osso trabecular. Má oclusão.

ABSTRACT

Orofacial analysis of individuals with Osteogenesis Imperfecta: radiomorphometric indices, fractal dimension of the mandibular bone and malocclusion

Osteogenesis Imperfecta (OI) is a rare genetic disease characterized by fragile bones with recurrent fractures. In most cases, OI is caused by mutations in the COL1A1 or COL1A2 genes which encode type I collagen. Mutations in new genes involved in the bone metabolism pathway have been discovered. OI is associated with dental and craniofacial alterations, the most prevalent being dentinogenesis imperfecta and malocclusion. The literature has shown that it is possible to predict the risk of bone fracture when analyzing radiomorphometric indices and fractal dimension (FD) of the mandible in panoramic radiographs. The objective of this research was to verify if there are differences in the occlusion pattern, in the cortical and in the mandibular bone trabeculate of individuals with OI when compared to individuals without OI. Thus, the thesis has the presentation of two scientific articles. The first article aimed to analyze two radiomorphometric indices, the mandibular cortical index (MCI) and the mental index (MI), and the FD of the mandibular bone trabeculate of individuals with OI and compare with individuals without OI. A cross-sectional study, matched by age and sex, was carried out with 20 individuals with OI and 40 without OI. Data were obtained through panoramic radiographs of patients with OI and without OI treated at the Faculty of Dentistry of the Federal University of Minas Gerais. The study was approved by the Research Ethics Committee at UFMG (protocol 02470518.3.0000.5149). Paired t-test ($p < 0.05$) was used to compare MI and DF values. The chi-square test ($p < 0.05$) compared the ICM between groups. The mean age of both groups was 13.10 years (± 6.57). The mean value of MI was 2.08 (± 0.79) in the group of individuals with OI and 2.91 (± 0.60) for individuals without OI ($p < 0.001$). The fractal dimension of mandibular trabecular bone was also analyzed in three regions of interest (condyle, angle and premolar region). ICM grade C3 was more frequent among individuals with OI ($p < 0.001$). Individuals with OI had lower MI and DF values, in addition to worse mandibular cortical morphology. The second article, a systematic review and meta-analysis (already published), aimed to assess whether individuals with OI are more affected by malocclusion than normotypical individuals. A search was carried out in the main bases. Risk of bias assessment and strength of evidence analysis were conducted. Compared with individuals without OI, the group with OI was 19.69 times more likely to have Angle Class III malocclusion (OR = 19.69, CI: 9.00–43.09) and to have greater anterior crossbite (MD = 6.08, CI: 2.40–9.77). Subjects without OI had a significantly greater ANB angle (MD = 3.88, CI: 1.15–6.61) and SNA angle (MD = 2.11, CI: 0.24–3.98) compared to subjects with hi. No difference between groups was found for SNB (MD = -0.50, CI: -2.21 to 1.21) and open bite (MD = 0.98, CI: -0.29 to 2.25). Most of the included studies were of moderate methodological quality. The strength of the evidence was low or very low. The occurrence of Angle Class III malocclusion and anterior crossbite was higher among individuals with OI compared to those without OI.

Keywords: Osteogenesis imperfecta. Bone mineral density. Panoramic radiography. Cortical bone. Trabecular bone. Malocclusion.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 - Índices radiomorfométricos de radiografias panorâmicas utilizados em estudos sobre baixa densidade mineral óssea.....	16
Figura 1 - Classificação de má oclusão segundo Angle.....	18
Figura 2 - Índice Mental.....	31
Figura 3 - Índice Cortical Mandibular.....	31
Figura 4 - Regiões de interesse para análise fractal do trabeculado ósseo mandibular.....	32
 Artigo 1	
Figura 1 - Índice Cortical Mandibular em indivíduos com Osteogênese Imperfeita	44

LISTA DE TABELAS

Artigo 1

Tabela 1. Análise descritiva para ECM e dimensão fractal.....	44
Tabela 2. Comparação entre indivíduos com OI e indivíduos normotípicos, tamanho de efeito e MDCI para ECM e dimensão fractal (n=60).....	45
Tabela 3. Índice Cortical Mandibular nos dois grupos.....	46

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AA	Ângulo Antegonial
ABOI	Associação Brasileira de Osteogênese Imperfeita
AG	Ângulo Gonial
AM	Ângulo Mandibular
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CNS	Conselho Nacional de Saúde
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DF	Dimensão Fractal
DI	Dentinogênese Imperfeita
DMO	Densidade Mineral Óssea
DXA	Absorciometria de raio-x de energia dupla / <i>Dual-energy X-ray absorptiometry</i>
FAO	Faculdade de Odontologia
GEP	Gerência de Ensino e Pesquisa
HC-UFMG	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
IA	Índice Antegonial
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de Confiança
ICC	Coeficiente de Correlação Intraclasse
ICM	Índice Cortical Mandibular
IG	Índice Gonial
IM	Índice Mental
IMP	Índice Mental Posterior
IPM	Índice Panorâmico Mandibular
ISCD	<i>International Society for Clinical Densitometry</i>
MD	<i>Mean difference</i> / diferença média
MDCI	Mínima Diferença Clinicamente Importante
OI	Osteogênese Imperfeita / <i>Osteogenesis Imperfecta</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	<i>Odds Ratio</i>

PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
ROIs	<i>Regions of Interest</i>
PA	Profundidade Antegonial
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences Program</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
SD	<i>Standard deviation</i>
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 REVISÃO DE LITERATURA	16
2.1 Índices radiomorfométricos, dimensão fractal e má oclusão.....	16
2.2 Osteogênese Imperfeita (OI).....	19
2.2.1 Classificação da OI	22
2.2.2 O cuidado aos indivíduos com OI nos serviços de Saúde Pública	24
3 JUSTIFICATIVA	26
4 OBJETIVOS.....	28
4.1 Objetivo geral	28
4.2 Objetivos específicos	28
5 METODOLOGIA.....	29
5.1 Campo de pesquisa	29
5.2 Considerações éticas.....	29
5.3 Desenho de estudo	29
5.4 População do estudo	30
5.4.1 Critérios de elegibilidade	30
5.5 Coleta de dados.....	31
5.6 Análise radiográfica.....	31
5.7 Fase de calibração.....	34
5.8 Estudo piloto	35
5.9 Estudo principal	35
5.10 Processamento dos dados	35
6 RESULTADOS, DISCUSSÃO E CONCLUSÃO	37
6.1 Artigo 1: <u>Índices radiomorfométricos e dimensão fractal da mandíbula de indivíduos com Osteogênese Imperfeita</u>	<u>38</u>

6.2 Artigo 2: <i>Malocclusion in individuals with Osteogenesis Imperfecta: A systematic review and meta-analysis</i>	52
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	66
REFERÊNCIAS	69
ANEXOS	82
ANEXO A - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG	82
ANEXO B - Parecer da Gerência de Ensino e Pesquisa do HC-UFMG	86
PRODUÇÃO INTELECTUAL	87

1 INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) e com a Política Brasileira de Doenças Raras uma doença rara é definida como aquela que afeta menos de 65 em 100.000 indivíduos (BRASIL, 2014; GIUGLIANI *et al.*, 2019). A Osteogênese Imperfeita (OI) pertence ao grupo das oito mil doenças consideradas raras no mundo, com incidência estimada entre 1:10.000 e 1:20.000 nascidos vivos, independente de sexo ou raça (VALADARES *et al.*, 2014; VAN DIJK e SILLANCE, 2014). No Brasil, estima-se que existam cerca de 19.075 indivíduos com OI (OGAWA, 2013).

A doença corresponde a um grupo de alterações hereditárias, na sua maioria, autossômicas dominantes, causadas por inúmeras mutações nos genes que codificam as cadeias alfa do colágeno tipo 1. A característica mais marcante são os ossos extremamente frágeis, sendo frequentes as fraturas ósseas (SILLANCE *et al.*, 1979; VALADARES *et al.*, 2014; VAN DIJK e SILLANCE, 2014). Além das características esqueléticas, as manifestações típicas da OI incluem esclera azul, perda auditiva, frouxidão articular excessiva, deficiência de crescimento ósseo. Alterações dentárias também são frequentes, como a dentinogênese imperfeita (DI), agenesias e taurodontismo (COSTA *et al.*, 2014; MALMGREN *et al.*, 2017).

O indivíduo com OI geralmente tem a face com aspecto triangular, com o terço superior aumentado e o inferior reduzido (RAUCH e GLORIEUX, 2004). As alterações de crescimento ósseo e de postura, podem contribuir para o desenvolvimento de má oclusão, que se torna mais grave com o avanço da idade (KINDELAN *et al.*, 2003; O'CONNELL e MARINI, 1999; RIZKALLAH *et al.*, 2013). O diagnóstico de má oclusão pode ter implicações fisiológicas, físicas e sociais (CUNNINGHAM e HUNT, 2001). Discrepâncias oclusais podem comprometer as atividades simples do cotidiano, como a fala e a mastigação, impactando de forma negativa a qualidade de vida destes indivíduos (KRAGT *et al.*, 2016; SUN *et al.*, 2017). Em muitos casos, a aparência física de indivíduos com má oclusão grave é percebida de forma negativa perante a sociedade, causando estigma e rejeição social (CUNNINGHAM e HUNT, 2001; KAIEDA *et al.*, 2019)

O principal tratamento para a OI é a terapia medicamentosa com bifosfonatos. A função do medicamento é reduzir a reabsorção óssea, por meio da inibição da função dos osteoclastos. Com isso, ocorre um aumento da densidade mineral óssea (DMO) e, conseqüentemente, as incidências de fraturas ósseas são reduzidas (CHETTY *et al.*, 2017; REYES *et al.*, 2016). O acompanhamento da remodelação óssea é de grande importância para a monitoração da evolução terapêutica com bifosfonatos (LIMA e HORVITZ, 2014). Estudos prévios afirmam que análise de índices radiomorfométricos e da dimensão fractal da mandíbula, por meio de radiografias panorâmicas, podem ser preditoras de baixa DMO. Sendo assim, essas análises podem contribuir no acompanhamento da remodelação óssea (BAYRAK *et al.*, 2020; CALCIOLARI *et al.*, 2015; SGHAIREEN *et al.*, 2020).

A evidência científica sobre análises de parâmetros radiomorfométricos e de dimensão fractal em indivíduos com OI ainda é insuficiente. São necessários mais estudos nessa temática, com o objetivo final de contribuir no aprimoramento dos protocolos de acompanhamentos dos indivíduos com OI nos serviços de Saúde Pública. Além disso, devido a evidente presença de alterações craniofaciais em indivíduos com OI torna-se necessário compreender o padrão de má oclusão desses indivíduos. Certamente, esse conhecimento contribuirá na prática clínica dos profissionais que estão envolvidos no cuidado desses indivíduos, bem como, auxiliar gestões de saúde na formulação de políticas públicas direcionados a essa parcela da população.

Este trabalho foi dividido em dois artigos principais. O primeiro artigo, em fase final de submissão, teve como objetivo analisar dois índices radiomorfométricos da cortical mandibular e a dimensão fractal do trabeculado ósseo mandibular de indivíduos com OI e comparar com indivíduos sem OI. O segundo artigo, uma revisão sistemática e meta-análise já publicada, teve como objetivo de verificar a má oclusão em indivíduos com OI e comparar com indivíduos sem OI.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Índices radiomorfométricos, dimensão fractal e má oclusão

Atualmente, de acordo com a *International Society for Clinical Densitometry* (ISCD), para avaliação da densidade mineral óssea (DMO) é realizada a densitometria óssea, por meio do exame de referência: *Dual-energy X-ray absorptiometry* (DXA). No exame DXA, um feixe de raio-X com baixa dose de radiação, em dois níveis diferentes de energia, é direcionado ao corpo do paciente. Os dois níveis de energia são específicos para o tecido mole (baixa energia) e para o tecido ósseo (alta energia). O feixe de raio-x de alta e baixa energia é absorvido pelo corpo do paciente, detectado e transformado em imagem. Para avaliação da densitometria óssea, o componente de tecido mole é subtraído da imagem restando o conteúdo ósseo. Assim, é verificada a massa óssea por unidade de volume (g/cm^3), a DMO. Rotineiramente, com o DXA são avaliados a DMO da coluna lombar, quadril e corpo total (ISCD, 2019; KRUGH e LANGAKER, 2021; WATTS, 2004).

Na interpretação do resultado do DXA, a DMO de um paciente é comparada com a DMO de outros indivíduos através de t-score e z-score (ISCD, 2019). O t-score representa o número de desvios padrão entre a DMO do paciente e a média da população de referência ajustada por sexo e raça. O z-score corresponde ao número de desvios padrão acima ou abaixo do valor médio de referência ajustados por idade, sexo e raça (ISCD, 2019; KRUGH e LANGAKER, 2021).

Vários estudos compararam resultados densitométricos com radiografias panorâmicas (CALCIONARI *et al.*, 2015; KAVITHA *et al.*, 2015). Esses estudos sugerem que alterações na cortical e no trabeculado ósseos da mandíbula podem predizer uma baixa densidade mineral óssea. A mandíbula possui pontos anatômicos que podem servir como índices radiomorfométricos para a avaliação de mudanças quantitativas e qualitativas no tecido ósseo (TAVARES *et al.*, 2016). No Quadro 1 foram descritos os principais índices radiomorfométricos da mandíbula encontrados na literatura.

Quadro 1 – Índices radiomorfométricos de radiografias panorâmicas utilizados em estudos sobre baixa densidade mineral óssea.

Índice	Descrição
Índice Cortical Mandibular (ICM)	Morfologia da cortical mandibular. Pode ser classificada, de forma qualitativa, em C1, C2 e C3.
Índice Mental (IM)	Espessura da cortical mandibular na região do forame mental.
Índice Panorâmico Mandibular (IPM)	Razão entre a espessura do osso cortical mandibular e a distância entre o forame mental forame e o osso cortical mandibular inferior.
Índice Gonial (IG)	Espessura do osso cortical na área do ângulo goníaco.
Índice Antegonial (AI)	Espessura do osso cortical na área localizada na frente do ângulo goníaco.
Profundidade Antegonial (PA)	Distância ao longo de uma linha perpendicular do ponto mais profundo da concavidade da incisura antegonial até a linha paralela à borda cortical inferior da mandíbula.
Ângulo Goníaco (GA)	Ângulo formado pela interseção de uma linha traçada tangente à borda inferior da mandíbula e outra linha tangente à borda posterior do ramo e côndilo.
Ângulo Antegoníaco (AA)	Ângulo formado por duas linhas traçadas paralelamente à região antegonial que cruza o ponto mais profundo da fenda antegonial.
Ângulo Mandibular (AM)	Ângulo formado por uma linha tangencial à borda posterior do ramo e do côndilo e outra linha tangencial aos pontos mais inferiores no ângulo goníaco e na borda inferior da mandíbula.
Índice Mental Posterior 1, 2, 3 (MPI 1, MPI2, MPI3)	Obtido a 1 cm, 2 cm e 3 cm posterior ao MI, respectivamente.

Fonte: adaptado de Tavares et al., 2016.

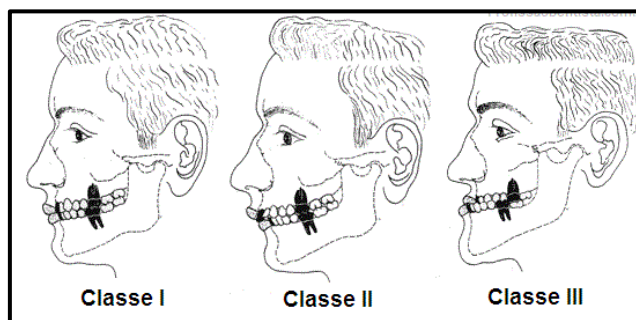
Além dos índices radiomorfométricos, por meio das radiografias panorâmicas também é possível analisar a dimensão fractal do trabeculado e da cortical óssea da mandíbula. Essa técnica tem se mostrado um possível indicador de alterações no tecido ósseo. A microarquitetura óssea é deteriorada em pacientes com baixa densidade mineral óssea, a espessura e o número de trabéculas são diminuídos, e as trabéculas são mais separadas. Assim, isso altera a imagem do padrão ósseo na radiografia, alterando sua densidade e textura (GERAETS *et al.*, 1990; KAVITHA *et al.*, 2015; SÁNCHEZ e UZCÁTEGUI, 2011).

A dimensão fractal é uma descrição matemática que auxilia na quantificação de estruturas complexas, que não podem ser analisadas pela geometria euclidiana (GERAETS *et al.*, 1990). Grande parte dos estudos com análise fractal do osso mandibular verificou que esse método foi eficaz na diferenciação entre indivíduos com baixa DMO e indivíduos t-scores considerados normais. A maneira mais comum para calcular a dimensão fractal é através do método *box counting* (KATO *et al.*, 2020; KAVITHA *et al.*, 2015; WHITE e RUDOLPH, 1999).

A má oclusão, definida como uma anomalia dentofacial incapacitante, refere-se à oclusão anormal e / ou relações craniofaciais alteradas (LOMBARDO *et al.*, 2020). A presença de má oclusão pode afetar a aparência estética, função, harmonia facial e bem-estar psicossocial (KRAGT *et al.*, 2016; SUN *et al.*, 2017). Estima-se que a má oclusão seja o terceiro problema de saúde bucal mais prevalente, depois da cárie dentária e das doenças periodontais (GUO *et al.*, 2016).

Angle, em 1899, a fim de simplificar a identificação da má oclusão usou o primeiro molar permanente, ponto mais estável da dentição, para classificar as posições dentoclusais (Figura 1). A classificação de Angle segue o princípio que a arcada superior está fixa a base do crânio e por isso sofre menos variação ocupando uma relação definida com a anatomia craniana (ANGLE, 1899). É uma classificação estritamente dentária, baseada na chave de molar (ANGLE, 1899). Foi rapidamente aceita e adotada por ser simples, prática e fácil de ser aplicada.

Figura 1- Classificação de Angle.



Fonte: NOJIMA e GONÇALVES, 2011.

Muitos fatores etiológicos para a má oclusão têm sido propostos (LOMBARDO *et al.*, 2020). Fatores genéticos, ambientais e étnicos são os principais contribuintes neste contexto. Certos tipos de má oclusão, como a relação de Classe III, ocorrem em famílias, o que dá uma forte relação entre genética e má oclusão (ALHAMMADI *et al.*, 2018; SINGH, 1999).

2.2 Osteogênese Imperfeita (OI)

O termo "*Osteogenesis Imperfecta*" foi reportado pela primeira vez na literatura, em 1849, por Willem Vrolik em seu livro "Patologias Anatômicas". Vrolik foi um dos primeiros cientistas a perceber que muitas displasias esqueléticas não eram resultado de uma degeneração secundária adquirida após o nascimento, como o "raquitismo". Ele percebeu que algumas displasias eram resultado de um comprometimento na ossificação primária, ainda no período pré-natal (BALJET, 2002). O caso de OI mais antigo foi relatado por Gray em uma múmia egípcia de 1000 anos a.C. encontrado em 1902-1904 pelo professor John Garstang. Em 1967, as radiografias da múmia comprovaram que se tratava de uma criança com OI (GRAY, 1969).

A OI é uma doença rara, hereditária e heterogênea. É causada por uma alteração genética na produção de tecido conjuntivo. De forma geral é autossômica dominante (HUBER, 2007; SILLENCE *et al.*, 1979). Na maioria dos casos é causada por mutações nos genes *COL1A1* ou *COL1A2*, provocando alterações na síntese de colágeno tipo I. Consequentemente, todos os tecidos

compostos de colágeno podem ser afetados, como por exemplo, os ossos, a córnea, a esclera, a dentina e os tendões (HUBER, 2007; SILLENCE *et al.*, 1979; SILLENCE e VAN DIJK, 2014). Estudos recentes mostram que a OI também pode ser causada por mutações em outros genes, além do *COL1A1* e *COL1A2*, com herança autossômica recessiva ou ligada ao cromossomo X (CHETTY *et al.*, 2021; MAROM *et al.*, 2020)

A incidência mundial de OI é estimada entre 1:15.000 e 20.000 nascidos vivos. A prevalência e a incidência dos tipos de OI são diferentes entre si. A OI tipo I e tipo IV são as mais comuns, representando mais da metade de todos os casos de OI (ALHARBI, 2015; HUBER, 2007; SANTILI *et al.*, 2005). No Brasil, estima-se que existam cerca de 19.075 indivíduos com OI, e apenas 788 pessoas em tratamento, sendo a maioria na região Sudeste. Essa estimativa foi realizada pela Associação Brasileira de Osteogêneses Imperfeita (ABOI) no ano de 2013. Não foi encontrado estudo epidemiológico específico brasileiro voltado para essa parcela da população (OGAWA, 2013).

Quanto aos aspectos clínicos, os indivíduos com OI manifestam algumas características em comum, tais como: baixa estatura, extrema fragilidade dos ossos, ligamentos e tendões, deformidade basilar do crânio, esclera azulada e problemas de audição (ARPONEN *et al.*, 2014; O'CONNELL e MARINI, 1999). A Dentinogênese Imperfeita (DI) é a manifestação bucal mais comum da OI, que corresponde a alterações da composição e estrutura da dentina. Ambos os transtornos (OI e DI) podem ocorrer de forma isolada. A DI tipo I está associada à OI e a DI tipo II e tipo III são distúrbios autossômicos dominantes, não associados à OI (ANDERSSON *et al.*, 2017; BARRON *et al.*, 2008; HUBER, 2007; MALMGREN e NORGREN, 2002; O'CONNELL e MARINI, 1999). A DI é mais prevalente nos indivíduos diagnosticados com OI tipo III e IV, podendo acometer tanto a dentição permanente quanto a dentição decídua (BIRIA *et al.*, 2012; HUBER, 2007). Também são frequentes casos de agenesia, taurodontismo e impactação de segundos molares permanentes (ANDERSSON *et al.*, 2017; MALMGREN *et al.*, 2017; TAQI *et al.*, 2021).

Indivíduos com alteração na produção do colágeno tipo I podem apresentar alterações na face. Essas alterações podem ser o resultado de um crescimento anormal do complexo craniofacial (ISSHIKI, 1966). Normalmente, indivíduos com OI apresentam face triangular, ossos temporal e frontal

proeminentes (JENSEN e LUND, 1997; WALTIMO-SIRÉN *et al.*, 2005). Um estudo cefalométrico em indivíduos com OI verificou que a maxila encontrava-se retruída e a mandíbula protruída em relação à base do crânio. Também foi identificado um crescimento mandibular no sentido anti-horário (CHANG *et al.*, 2007). Segundo os autores, a perda precoce da dimensão vertical, provavelmente devido a presença de dentinogênese imperfeita, e a instabilidade oclusal poderiam ser responsáveis pelo avanço mandibular (CHANG *et al.*, 2007).

O diagnóstico de OI é predominantemente clínico e baseia-se principalmente na anamnese e nos exames clínico, radiográfico e de densidade mineral óssea (O'CONNELL e MARINI, 1999; RAUCH e GLORIEUX, 2004). Para auxiliar no diagnóstico também são utilizados testes genéticos para estabelecer a etiologia da doença e fornecer informações em casos complexos (BARDAI *et al.*, 2017). Tradicionalmente, os sinais diagnósticos que recebem maior destaque referem-se à presença/ausência de DI e/ou esclera azulada. Embora seja altamente sugestiva de OI, a DI é mais evidente na dentição decídua do que na permanente (PETERSEN e WETZEL, 1998).

Não há cura para a OI, no entanto é possível o tratamento da doença, que visa diminuir a fragilidade óssea, aumentar a mobilidade, e garantir melhor qualidade de vida ao indivíduo. O tratamento envolve uma abordagem multidisciplinar, que integra a terapia medicamentosa com o uso de bifosfonatos. A função do medicamento é reduzir a reabsorção óssea, por meio da inibição da função dos osteoclastos. Com isso, ocorre um aumento da densidade mineral óssea (DMO) e, conseqüentemente, pode haver redução na incidência de fraturas (BOYCE *et al.*, 2014; CHETTY *et al.*, 2017; REYES *et al.*, 2016; RIJKS *et al.*, 2015). Estudos prévios reportam a melhora morfológica da cortical, do trabeculado ósseo e da DMO, por meio da terapia com bifosfonatos (BOYCE *et al.*, 2014; CHETTY *et al.*, 2017; REYES *et al.*, 2016; RIJKS *et al.*, 2015).

O tratamento farmacológico, entretanto, apresenta efeitos colaterais, tais como queda na concentração de cálcio sérico, problemas gastrointestinais, febre e dor muscular (RIJKS *et al.*, 2015; REYES *et al.*, 2016). Os eventos adversos na cavidade bucal frequentemente relatados são osteonecrose dos maxilares, atraso na erupção dentária e anquilose dentária (CHETTY *et al.*, 2017; KALRA e JAIN, 2013; RAJ *et al.*, 2016). Efeitos de longo prazo são desconhecidos e

ainda não há um consenso na literatura sobre o tempo ideal de tratamento (RIJKS *et al.*, 2015; REYES *et al.*, 2016).

2.2.1 Classificação da OI

A OI é classificada de acordo com características clínicas, genéticas e radiográficas. Sillence *et al.* (1979) propuseram uma classificação da OI. De acordo com os autores a doença é classificada em quatro tipos diferentes, que serão descritos a seguir.

OI tipo I

A OI tipo I é a forma mais prevalente e branda da doença, compreendendo indivíduos com deformidades ósseas leves ou ausentes. A fragilidade óssea varia de leve a moderada, porém tende a reduzir na adolescência. Geralmente, os indivíduos apresentam escleras azuis-acinzentadas que permanecem por toda a vida. Há perda auditiva progressiva, hipermobilidade articular, osteoporose e escoliose idiopática. A presença de DI, a divide em dois subtipos: OI tipo I-A e OI tipo I-B (BYERS e STEINER, 1992; RAUCH *et al.*, 2010; VALADARES *et al.*, 2014; VAN DIJK e SILLENCE, 2014; VAN DIJK *et al.*, 2011).

A OI tipo I-A é caracterizada pela ausência de DI. A OI tipo I-B caracteriza-se pela presença de DI na dentição decídua e na dentição permanente (BARRON *et al.*, 2008; RAUCH *et al.*, 2010; SAEVES *et al.*, 2009).

OI tipo II

É o tipo mais grave e raro da doença. Os recém-nascidos afetados pela OI tipo II apresentam disfunção generalizada do tecido conjuntivo. Há extrema fragilidade óssea, fraturas de fêmur e costela, baixa densidade óssea, deformação angular da tíbia, face triangular e esclera azulada. O crânio é mole e membranoso, e os membros são curtos. Também são observados casos de hidrocefalia progressiva (BYERS e STEINER, 1992; KHANDANPOUR *et al.*, 2012; SILLENCE *et al.*, 1979; VAN DIJK e SILLENCE, 2014). Grande parte dos recém-nascidos com OI tipo II vai a óbito nos primeiros dias de vida e muitos são

natimortos (BYERS e STEINER, 1992; KHANDANPOUR *et al.*, 2012; SILLENCE *et al.*, 1979; VAN DIJK e SILLENCE, 2014).

OI tipo III

A OI tipo III não provoca morte neonatal, mas causa extensa fragilidade óssea e deformidade progressiva. A estatura muito baixa, a esclera azul na infância (desaparece gradualmente) e a DI são observadas com frequência. A presença de cifoescoliose de início precoce e a perda de audição na vida adulta são comuns nos indivíduos com OI tipo III. Complicações cardiopulmonares provocadas pela cifoescoliose são frequentes, podendo reduzir a sobrevida do indivíduo afetado (BYERS e STEINER, 1992; SANTILI *et al.*, 2005 VALADARES *et al.*, 2014).

OI tipo IV

Dentre as manifestações clínicas apresentadas por indivíduos com OI tipo IV destaca-se a presença de esclera normal, podendo apresentar-se azulada com tendência a desaparecer gradualmente. As fraturas ósseas geralmente tendem a diminuir com a puberdade. A perda auditiva é menos comum que no tipo I (BYERS e STEINER, 1992; SANTILI *et al.*, 2005). Assim como a OI tipo I, a OI tipo IV também é subdividida de acordo com a presença de DI: OI tipo IV-A (ausência de DI) e OI tipo IV-B (presença de DI) (SAEVES *et al.*, 2009).

Com base em análises de genética molecular, e em achados clínicos e radiográficos, a partir de 2006, outros novos tipos de OI foram identificados e uma nova classificação foi proposta (SILLENCE e VAN DIJK, 2014). Em 2015, o Grupo de Nosologia da Sociedade Internacional de Displasias Esqueléticas orientou manter a classificação de Silience *et al.* (1979) como a forma universalmente aceita para classificar a gravidade da OI, acrescida do tipo V. A OI tipo V é radiologicamente distinguível dos tipos I ao IV, havendo formação de calo ósseo no local da fratura (VALADARES *et al.*, 2014). No entanto, como o serviço de ortopedia do campo da pesquisa utiliza a classificação clássica de Silience, optou-se por utilizar neste estudo os tipos de I a IV da OI.

2.2.2 O cuidado aos indivíduos com OI nos serviços de Saúde Pública

No Brasil, o Ministério da Saúde publicou a Portaria nº. 2305/2001, instituindo o tratamento medicamentoso com bifosfonatos a todo brasileiro com OI. Esse documento também definiu centros de referência vinculados ao SUS, responsáveis pelo diagnóstico, tratamento e acompanhamento clínico dos indivíduos com OI (BRASIL, 2001). Essa portaria representou uma conquista pela atenção organizada e coletiva.

Atualmente em vigor, a portaria do Ministério da Saúde nº. 1.306, de 22 de novembro de 2013, apresenta o Protocolo Clínico e as Diretrizes Terapêuticas da OI (BRASIL, 2013). Tal portaria definiu o diagnóstico da OI, o início do tratamento com bifosfonatos (Pamidronato e Alendronato). Também foi definido o critério clínico de interrupção do tratamento medicamentoso, em que é recomendado que os pacientes sejam tratados por dois anos após o período em que não apresentarem mais fraturas.

Importante ressaltar que na portaria 1.306 não estão presentes exames complementares relacionados à avaliação do *turnover* ósseo. Tendo em vista o mecanismo de ação dos bifosfonatos, o acompanhamento do *turnover* ósseo constitui-se uma ferramenta de inegável relevância para a análise de sua resposta terapêutica. Igualmente, os exames de densitometria óssea não são contemplados pela referida portaria (LIMA e HORVITZ, 2014).

Um importante progresso ao cuidado para indivíduos com doenças raras deu-se com a promulgação da portaria nº. 199/2014, que instituiu a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras (BRASIL, 2014). Tal política tem o intuito de organizar uma rede de cuidados por meio das equipes de serviço de referência, compostas por geneticista, neurologista, pediatra ou clínico geral, psicólogo, nutricionista e assistente social (BRASIL, 2014). Na referida política, a saúde bucal, bem como o cirurgião-dentista, não são abordados; demonstrando que o cuidado odontológico não é prioridade nas políticas públicas de saúde para essa parcela da população.

No Brasil, de acordo com os últimos dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2009), para realização da densitometria óssea (exame DXA), há somente 1,5 equipamento para cada milhão de habitantes no Sistema Único de Saúde (SUS). Há evidências de que esse exame é mais difícil

de ser realizado em indivíduos com OI, devido às anomalias ósseas, compressão das vértebras por fratura e escoliose, o que pode dificultar a interpretação dos resultados densitométricos (BOYCE *et al.*, 2014). Ainda assim, há limitados relatos de baixa DMO e de aumento dessa densidade após o uso de bifosfonatos, por meio de interpretação do DXA (BOYCE *et al.*, 2014; RIJKS *et al.*, 2015).

Uma vez que a mandíbula possui diferentes pontos anatômicos aptos a serem utilizados como parâmetros radiomorfométricos para análise de mudanças quantitativas e qualitativas da estrutura óssea (TAVARES *et al.*, 2016), diferentes estudos têm utilizado radiografias panorâmicas, com o intuito de auxiliar a prever o diagnóstico de baixa DMO em adultos. Sendo esses parâmetros radiomorfométricos ferramentas úteis, potencialmente utilizáveis por dentistas para a monitoração da DMO (CALCIOLARI *et al.*, 2015).

O uso das radiografias panorâmicas pode ajudar a acompanhar a resposta terapêutica do bifosfonatos em indivíduos com OI (APOLINÁRIO *et al.*, 2015, 2016). Nessa perspectiva, o estudo de radiografias panorâmicas dos indivíduos OI, pode contribuir na resolução da inconsistência da Portaria 1.306 de não contempla exames de acompanhamento do *turnover* ósseo.

No intuito de atender ao conceito de cuidado integral, destacado na Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, a atenção à saúde bucal deve fazer parte dos procedimentos de cuidados para indivíduos com doenças raras. Dentro do conceito de integralidade ao acesso aos serviços de saúde no Brasil, é importante salientar a importância de um atendimento multiprofissional aos indivíduos diagnosticados com alguma condição genética rara, como a OI (DEBOSSAN *et al.*, 2021).

3 JUSTIFICATIVA

Considerando-se as características dos indivíduos com OI, fica evidente a importância de se dar assistência a esta parcela da população por meio de uma abordagem multidisciplinar e integral ainda na fase inicial de vida. Um cuidado especial aos indivíduos diagnosticados com OI dispensado por uma equipe de saúde devidamente preparada é fundamental para promover uma melhor qualidade de vida para esses indivíduos e seus familiares.

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para OI, a interrupção do uso de bifosfonatos é recomendada quando o paciente não apresentar fraturas por dois anos. Quando há a descontinuidade do uso da medicação, isso pode prejudicar a mineralização óssea, sobretudo em indivíduos que ainda não contemplaram o crescimento do esqueleto. Diante disso, a discussão sobre modos de manter os benefícios alcançados pela terapia medicamentosa é ainda mais oportuna. O protocolo indica exclusivamente o acompanhamento clínico e recomenda que apenas com o surgimento de fraturas é que outros exames devam ser realizados, claramente não priorizando estratégias de prevenção de novas fraturas. A baixa DMO é uma característica que precede à fratura óssea e que pode ser avaliada por meio de exames complementares, como as radiografias panorâmicas.

As radiografias panorâmicas são indicadas na rotina odontológica como complemento diagnóstico e podem servir de ferramenta para o monitoramento da DMO, sendo de extrema relevância para ajustar os protocolos de atendimento médico para indivíduos com OI. Além disso, proporcionam o reconhecimento da abordagem multidisciplinar, ampliando a participação do cirurgião-dentista na rotina de cuidados direcionados a essa parcela da população.

A investigação de má oclusão em indivíduos com OI possibilita a avaliação do crescimento e desenvolvimento craniofacial, bem como a elaboração de plano de tratamento precoce e preventivo fundamentado em evidência científica. Além disso, ao se identificar as características oclusais dos indivíduos com OI é possível aprofundar a compreensão de aspectos a serem

considerados no desenvolvimento de políticas de saúde bucal destinados a essa população.

Há uma preocupação iminente em relação ao preparo dos serviços de saúde em conseguir suprir a demanda de atendimento dos indivíduos com doenças raras. A Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras tem o intuito de organizar uma rede de cuidados por meio das equipes de serviços de referência (BRASIL, 2014). Apesar da política incentivar o cuidado multidisciplinar, a Odontologia ainda é uma área negligenciada, não sendo prioridade para as políticas públicas de saúde.

Ao compreender e abordar a saúde por meio de uma definição ampla e abrangente garantida por lei, a Odontologia deve estar integrada na rede de cuidados dos indivíduos com doenças raras. Torna-se imprescindível a integralização das ações, por meio de uma equipe multidisciplinar que vise o tratamento e o acompanhamento desses indivíduos, além da viabilização de uma política mais democrática e adequada a essas pessoas.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Verificar se há diferenças no padrão de oclusão, na cortical e no trabeculado ósseo mandibular de indivíduos com OI quando comparados com indivíduos normotípicos.

4.2 Objetivos específicos

Artigo 1:

Analisar dois índices radiomorfométricos da cortical mandibular e a dimensão fractal (DF) do trabeculado ósseo mandibular de indivíduos com osteogênese imperfeita (OI) e comparar com indivíduos normotípicos.

Artigo 2:

Avaliar se indivíduos com OI são mais afetados por má oclusão do que indivíduos sem OI.

Verificar quais tipos de má oclusão ocorrem com maior frequência em indivíduos com OI.

5 METODOLOGIA

5.1 Campo de pesquisa

Os dados foram coletados no Setor de Radiologia da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais (FAO-UFMG), em Belo Horizonte, Minas Gerais.

Os participantes com OI eram atendidos na disciplina optativa de graduação “Atenção Odontológica para Crianças e Adolescentes com Deficiência” da FAO-UFMG. Esses indivíduos recebiam atendimento médico regular no Setor de Ortopedia do Ambulatório Bias Fortes do Hospital das Clínicas da UFMG (HC-UFMG), centro especializado para OI em Minas Gerais.

As radiografias dos indivíduos normotípicos foram selecionadas, aleatoriamente, no banco de imagens do Setor de Radiologia da FAO-UFMG, entre pacientes que se adequavam aos critérios de inclusão da amostra.

5.2 Considerações éticas

Conforme a Resolução nº 466 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), de 12 de dezembro de 2012, por se tratar de um estudo envolvendo seres humanos, para realização de estudo foi necessária análise e aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da UFMG (Protocolo: 02470518.3.0000.5149) (ANEXO A) e da Gerência de Ensino, Pesquisa (GEP) do HC-UFMG (ANEXO B).

5.3 Desenho de estudo

Trata-se de um estudo do tipo observacional transversal com grupo de comparação. Para a coleta de dados foi realizado o exame radiográfico dos indivíduos com OI e sem OI, bem como análise do prontuário médico dos pacientes com OI (armazenados no Setor de Ortopedia do HC-UFMG). O objetivo da inserção de um grupo de comparação pareado foi controlar as possíveis variáveis de confusão.

5.4 População do estudo

Optou-se por uma amostra composta pelo universo de pacientes com OI atendidos na disciplina optativa de graduação “Atenção Odontológica para Crianças e Adolescentes com Deficiência” da FAO-UFMG e que possuíam radiografia panorâmica. No ano de 2019 foram contabilizados 33 pacientes com OI na base de dados da FAO-UFMG, sendo 20 deles com radiografia panorâmica. A faixa etária dos pacientes atendidos nesse período foi de dois a 36 anos.

A amostra foi constituída, portanto, de dois subgrupos: um grupo de indivíduos com OI com radiografia panorâmica e um grupo de indivíduos normotípicos com radiografia panorâmica. Todas as radiografias foram selecionadas e originadas do banco de dados do Setor de Radiologia da FAO-UFMG. Os grupos foram pareados por idade e sexo, em uma proporção de 1:2. Para cada radiografia panorâmica de um indivíduo com OI, foi escolhida a radiografia panorâmica de dois indivíduos normotípicos do grupo de comparação.

5.4.1 Critérios de elegibilidade

Foram considerados os seguintes critérios de inclusão:

- a) Radiografia panorâmica de indivíduos com OI, atendidos no Setor de Ortopedia do Ambulatório Bias Fortes do HC-UFMG, realizadas no Setor de Radiologia da FAO.
- b) Radiografia panorâmica de indivíduos sem OI ou outra condição especial (deficiências, síndromes, doenças crônicas ou agudas) realizadas no Setor de Radiologia da FAO.

Foi considerado o seguinte critério de exclusão:

- a) Radiografia panorâmica de indivíduos com OI e sem OI com grandes distorções e sobreposições que impossibilitam a análise radiográfica.

5.5 Coleta de dados

Os prontuários médicos dos pacientes com OI selecionados foram analisados no Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME) do HC-UFMG. Foram coletadas as seguintes informações:

- Idade e sexo;
- Diagnóstico do tipo de OI;
- Tratamento com bifosfonatos.

Todas as radiografias panorâmicas selecionadas foram obtidas no Setor de Radiologia da FAO-UFMG. Foram realizadas em um aparelho KODAK 9000C 3D® (Kodak Dental Systems, Carestream Health, EUA), voltagem do tubo de 72 kVp, corrente do tubo de 10 mA, tempo de exposição de 14, 3 segundos. Para aquisição de imagem, foi utilizado o *software CS Imaging v. 7.0.3 (Carestream Health)*. As radiografias panorâmicas elegíveis foram salvas em formato JPEG com 300 dpi e 8 bits no banco de dados *Trophy DICOM 6.3.0.0 (Carestream Dental)*.

5.6 Análise radiográfica

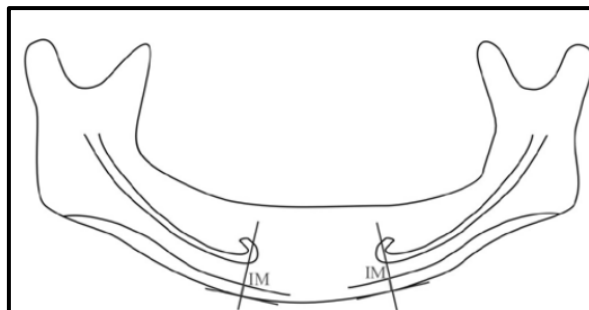
A radiografia panorâmica possibilita a visão de diferentes pontos anatômicos da mandíbula que podem ser utilizados como índices para análises quanti-qualitativas da estrutura óssea. Além disso, proporciona uma visão geral das estruturas que compõem o completo maxilo-mandibular: estruturas ósseas e tecidos moles adjacentes, dentes e processo alveolar (TAVARES *et al.*, 2016).

O estudo das radiografias panorâmicas foi realizado por meio da análise de dois índices radiomorfométricos e da dimensão fractal do trabeculado ósseo mandibular:

- Índice Mental (IM) ou Espessura Cortical Mandibular (ECM): foi descrito por Ledgerton *et al.* (1997). Corresponde à espessura da cortical mandibular na região do forame mental. Uma linha paralela ao longo eixo da mandíbula e tangencial à borda inferior é traçada. Uma linha perpendicular a esta tangente na região do forame mental é desenhada, ao longo da qual a largura da cortical

mandibular é mensurada (Figura 2). Foi utilizado o software *CS Imaging* versão 7.0.3 (Carestream Health Inc., Rochester, EUA).

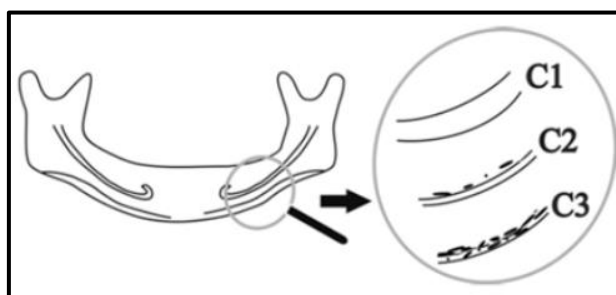
Figura 2 – Índice Mental.



Fonte: Leite *et al.*, 2008

- Índice Cortical Mandibular (ICM) ou Índice de Klemetti (IK): analisa qualitativamente a morfologia da cortical mandibular, abaixo do forame mentoniano (Figura 3). Conforme a apresentação da cortical, as radiografias serão classificadas em: C1 quando a margem endosteal da cortical estiver nítida em ambos os lados; C2 quando a superfície endosteal possuir defeitos semilunares (reabsorções lacunares) ou houver resíduos de cortical; e em C3: quando a cortical estiver extremamente porosa, conforme especificado em Klemetti (1994).

Figura 3 – Índice Cortical Mandibular.



Fonte: Leite *et al.*, 2008.

Foi utilizado o software *Adobe Photoshop 7.0* (*Adobe Systems*) com zoom de 66%. As imagens obtidas tinham 26 × 14 cm de tamanho, arquivo de formato JPEG, 300 dpi e 8 bits. Os lados direito e esquerdo da cortical mandibular foram

classificados, o grau superior definiu o ICM de cada indivíduo. Um examinador previamente treinado e calibrado classificou o ICM.

- Dimensão Fractal (DF)

A análise fractal é um método que descreve estruturas geométricas complexas que apresentam um padrão através de imagens, sendo expressa numericamente como dimensão fractal (DF). O osso trabecular apresenta propriedades fractais como auto-similaridade e falta de escala bem definida. Assim, o cálculo de DF pode ser empregado para determinar a complexidade e estrutura trabecular do osso (GERAETS *et al.*, 1990). Para esse cálculo foi empregada a técnica algorítmica de contagem de células (*box counting*), descrita por White e Rudolph (1999). Trata-se de um método desenvolvido para análise de imagens binárias, sendo assim, muito empregado para o cálculo da DF em imagens radiográficas.

Para mensuração DF foram selecionadas regiões de interesse - ROIs (*Regions of Interest*) da mandíbula dos indivíduos. Para a avaliação do trabeculado ósseo, um ROI com área de 100 x 100 pixels foi escolhido no lado direito e outro no lado esquerdo na região de pré-molares, ângulo e côndilo (Figura 4).

Figura 4 - Regiões de interesse para análise fractal do trabeculado ósseo mandibular.



Fonte: Arquivo pessoal.

A DF foi calculada por meio do software *ImageJ* (version 1.6; National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA). Cada ROI selecionado foi cortado da imagem original, duplicada, borrada com filtro Gaussian e subtraída da imagem original de cada ROI. A esse resultado foi somado o valor de cinza de 128 e

transformado em uma imagem binária. A imagem foi erodizada, dilatada e esqueletonizada para o cálculo da DF. Com esse processo, as áreas que representam o osso trabecular aparecem pretas e as áreas que representam os espaços medulares aparecem brancas.

A DF da imagem esqueletonizada foi calculada pelo método *box counting* dividindo-se a imagem em pequenos quadrados de tamanhos iguais (2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 32 e 64 pixels). O número de quadrados com pelo menos um pixel preto, que corresponde ao osso trabecular, foi contado. O número resultante dos quadrados contado foi plotado contra o número total de quadrados na escala logaritmo dupla e a DF calculada pelo declive da linha. O volume maior de contagem de células indica uma estrutura mais complexa. Após esse cálculo, foi calculada a média do lado direito e do lado esquerdo para cada região do osso trabeculado da mandíbula (pré-molares, ângulo e côndilo).

5.7 Fase de calibração

Esta fase foi realizada por meio de treinamento teórico e calibração teórica e prática. Primeiramente, foi conduzido um treinamento teórico sobre a análise de radiografia panorâmica, por uma dentista especialista em Radiologia com experiência em estudos epidemiológicos. Em seguida foi realizada a calibração prática da examinadora, seguindo um padrão-ouro de diagnóstico. Foram selecionadas 20 radiografias panorâmicas, aleatoriamente, do arquivo do Setor de Radiologia da FAO-UFMG

O índice mental (IM), foi calculado e recalculado num intervalo de 15 dias. O coeficiente de correlação intraclassa (ICC) com padrão-ouro foi de 0,95 e o ICC intra-examinador foi 0,96. O erro sistemático não foi significativo ($p > 0,05$). O erro aleatório foi avaliado pela fórmula de Dahlberg (DAHLBERG, 1940).

O índice cortical mandibular (ICM) foi avaliado e reavaliado dentro de um intervalo de 15 dias. Foi obtido o valor Kappa intra-examinador de 0,85. O valor do Kappa interexaminador foi de 0,88.

Concluída a fase de calibração, foi iniciado o estudo piloto.

5.8 Estudo piloto

Devido ao número limitado de indivíduos com OI, esta etapa da pesquisa foi conduzida com oito indivíduos com OI e 16 indivíduos normotípicos. 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.

5.9 Estudo principal

O estudo principal foi iniciado após a conclusão e análise do estudo piloto.

5.10 Processamento dos dados

Os dados obtidos durante a coleta foram organizados no *software Statistical Package for Social Science - SPSS®* (SPSS para *Windows*, versão 26.0, SPSS Inc, Chicago, Ill). O processamento dos dados incluiu codificação, entrada, edição e análise estatística.

Foi realizada a análise univariada do perfil de cada variável, inclusive identificando o número de *missing values*. Dando prosseguimento à análise exploratória, o teste de *Kolmogorov-Smirnov* (K-S) foi aplicado para verificar se as variáveis quantitativas apresentavam distribuição normal. O teste t pareado foi usado para comparar os valores de IM e DF entre os grupos. O teste Qui-Quadrado (χ^2) foi usado para comparar o ICM. O nível de significância foi estabelecido em $p < 0,05$.

Para as variáveis quantitativas (IM e DF), o tamanho do efeito e a mínima diferença clinicamente importante (MDCI) entre os grupos foram avaliados. O tamanho do efeito foi obtido dividindo a diferença da média entre os dois grupos pelo desvio padrão da variável de toda a amostra (*pooled standard deviation*). O *pooled SD* foi determinado com a seguinte fórmula (COHEN, 1998):

$Pooled\ SD = \sqrt{\frac{(SD_{G1})^2 + (SD_{G2})^2}{2}}$. Um tamanho de efeito próximo de <0,20 foi indicativo de um tamanho de efeito pequeno; próximo de 0,50 indicou um tamanho de efeito moderado e próximo de 0,80 correspondeu a um tamanho de efeito grande (HUSTED et al., 2000). Para calcular o MDCl, o *pooled standard deviation* foi multiplicado por 0,5 (NORMAN et al., 2003).

6 RESULTADOS, DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Serão apresentados dois artigos científicos, sendo um estudo transversal relacionado à metodologia descrita no capítulo anterior e uma revisão sistemática e meta-análise relacionada a má oclusão em indivíduos com OI.

6.1 ARTIGO 1

Índices radiomorfométricos e dimensão fractal da mandíbula de indivíduos com osteogênese imperfeita: um estudo transversal pareado

Artigo a ser submetido.

Resumo

Objetivo: Analisar dois índices radiomorfométricos da cortical mandibular e a dimensão fractal (DF) do trabeculado ósseo mandibular de indivíduos com osteogênese imperfeita (OI) e comparar com indivíduos normotípicos.

Método: Foi realizado um estudo transversal com uma amostra composta por radiografias panorâmicas digitais de 60 indivíduos (20 de indivíduos com OI e 40 de indivíduos normotípicos). Foram analisados dois índices radiomorfométricos, a espessura da cortical mandibular (ECM) e o índice cortical mandibular (ICM), bem como a DF do trabeculado ósseo mandibular em três regiões de interesse (côndilo, ângulo e região de pré-molares). O teste t pareado ($p < 0,05$) foi usado para comparar os valores de ECM e DF entre os dois grupos. O teste χ^2 ($p < 0,05$) comparou o ICM entre os grupos. O tamanho do efeito e a mínima diferença clinicamente importante (MDCI) também foram avaliados.

Resultados: A média de idade dos participantes foi de $13,10 \pm 6,57$ anos. O valor médio da ECM foi de $2,08 \pm 0,79$ no grupo de indivíduos com OI e $2,91 \pm 0,60$ para indivíduos normotípicos ($p < 0,001$). Com relação à DF, o ROI do côndilo de indivíduos com OI foi significativamente menor do que indivíduos normotípicos ($p = 0,002$). O tamanho do efeito para as duas medidas foi grande, sendo a diferença entre grupos superior à MDCI. O grau C2 e C3 do ICM foi mais frequente em indivíduos com OI ($p < 0,001$).

Conclusão: As radiografias dos indivíduos com OI exibiram menor espessura da cortical óssea mandibular e valores menores de DF do trabeculado ósseo quando comparadas com as imagens radiográficas do grupo dos indivíduos normotípicos. A morfologia da cortical mandibular também foi observada como alterada.

Palavras-chave: Osteogênese imperfeita. Doenças raras. Radiografia panorâmica. Densidade mineral óssea.

Introdução

A osteogênese imperfeita (OI), ou doença dos ossos frágeis, é uma alteração genética rara com incidência de 1 em 15.000 a 20.000 nascimentos¹. A OI é causada principalmente por mutação autossômica dominante nos genes COL1A1 e COL1A2, que codificam as cadeias alfa1 e alfa2 do colágeno tipo 1^{2,3}. Entretanto, mutações raras autossômicas recessivas ou ligadas ao cromossomo X têm sido identificadas⁴. Tais mutações estão envolvidas na pós-modificação extracelular do colágeno (por exemplo CRTAP, LEPREI), no dobramento de colágeno e tráfego intracelular (SERPINH1, FKBP10), na mineralização (SERPINF1) e no desenvolvimento de osteoclastos (WNT1, CREB3L1 e SP7)⁴.

Diante dessa variabilidade genética, uma classificação molecular para a OI foi sugerida. No entanto, o “*Grupo de Nosologia da International Society of Skeletal Dysplasias*” recomendou a utilização da classificação clássica de Sillence et al., 1979⁵, acrescentando a OI tipo V aos tipos

I–IV⁴. Esta classificação de OI baseia-se no fenótipo da doença: tipo I (leve), tipo II (letal), tipo III (grave), IV (moderado) e tipo V (presença de calcificação nas membranas interósseas).

De forma geral, as principais características da OI é a fragilidade óssea, alta frequência de fraturas, deformidades ósseas e deficiência de crescimento. Indivíduos com OI também podem apresentar outras características clínicas como dentinogênese imperfeita, esclera azulada, perda auditiva, função respiratória reduzida e regurgitação valvar cardíaca¹.

A baixa densidade mineral óssea (DMO) é presente em indivíduos com OI^{1,6,7}. O exame padrão-ouro para determinação da DMO é a densitometria por dupla emissão de raios X (DXA) que fornece os valores de conteúdo mineral ósseo e a DMO. Para realização desse exame são selecionadas áreas da coluna lombar e/ou região proximal do fêmur⁸. Embora a DMO pareça ser um indicador da gravidade da OI, a evidência densitométrica para esse grupo de indivíduos é limitada. O pequeno tamanho dos ossos desses indivíduos, deformidades, fraturas por compressão vertebral, escoliose e história prolongada de imobilização dificultam a interpretação dos resultados do DXA⁹.

Estudos prévios confirmam a correlação de análises quantitativas e qualitativa da estrutura óssea mandibular, realizadas em radiografias panorâmicas, com o DXA. Essas análises consistem na avaliação da espessura da cortical mandibular (ECM), da dimensão fractal (DF) e do índice cortical mandibular (ICM)^{10,11,12}.

A ECM é um índice quantitativo medido na região adjacente à área do forame mental. Já a análise fractal, analisa a textura da imagem ao empregar um método matemático para quantificar estruturas complexas, como o tecido ósseo. Por outro lado, o ICM tem uma abordagem qualitativa que avalia a morfologia da cortical mandibular e classifica em três graus: C1, C2 e C3^{11,12,13}. Geralmente, parâmetros radiomorfométricos e DF com valores mais baixos e graus C2 e C3 do ICM são atribuídos a baixa DMO^{10,11,12,14,15,16}.

Indivíduos com OI comumente fazem uso de bifosfonatos para aumento da DMO^{1,7,17}. O estudo dos índices radiomorfométricos e DF em radiografias panorâmicas desses indivíduos pode contribuir para monitoramento do *turnover ósseo* ao longo da terapia medicamentosa. A construção de evidência científica nesse sentido pode ser um ponto de partida para o aprimoramento de protocolos de acompanhamento dos indivíduos com OI nos serviços de Saúde Pública. E consequentemente, ampliará a participação do cirurgião dentista no atendimento de rotina desses indivíduos.

Diante disso, o objetivo deste estudo foi analisar dois índices radiomorfométricos da cortical mandibular e a DF do trabeculado ósseo mandibular de indivíduos com OI e comparar com indivíduos normotípicos.

Materiais e métodos

Amostra, questões éticas e local do estudo

Foi realizado um estudo transversal com uma amostra composta por radiografias panorâmicas digitais de 60 indivíduos na faixa etária de dois a 36 anos (20 indivíduos com OI e 40 normotípicos (1:2). Os dois grupos foram pareados por idade e sexo.

Os indivíduos com OI foram selecionados a partir de um banco de dados existente na Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (região sudeste do Brasil). Esses indivíduos foram avaliados pelo Setor de Ortopedia e estavam em acompanhamento odontológico na Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais. O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) aprovou o estudo sob o número 02470518.3.0000.5149.

Aquisição de imagens radiográficas

As radiografias panorâmicas digitais do grupo com OI foram obtidas em 2018 e 2019 no Setor de Radiologia da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais. O grupo controle foi composto por indivíduos saudáveis em tratamento odontológico que realizaram radiografias panorâmicas digitais e que estavam disponíveis no banco de imagens do mesmo local.

Todas as radiografias panorâmicas foram feitas pela mesma equipe de operadores, com o mesmo dispositivo *KODAK 9000C 3D®* (*Kodak Dental Systems, Carestream Health, Atlanta, GA, EUA*) a 140 kHz, 70 kV, 10 mA e com um tempo de exposição de 14,3 s. Para aquisição de imagem foi utilizado o *software CS Imaging v. 7.0.3* (*Carestream Health*). As radiografias panorâmicas elegíveis foram salvas em formato JPEG com 300 dpi e 8 bits no banco de dados Trophy DICOM 6.3.0.0 (*Carestream Dental*).

Processo de treinamento e calibração

As atividades de treinamento e calibração foram realizadas antes do estudo principal e foram divididas em duas etapas (teórica e prática). A etapa teórica envolveu a discussão sobre análise de radiografia panorâmica digital e foi conduzida por uma dentista especialista em Radiologia Oral e Maxilofacial com experiência em estudos epidemiológicos. A etapa prática da examinadora foi conduzida seguindo um padrão-ouro de diagnóstico. Devido ao número limitado de radiografias panorâmicas de indivíduos com OI, apenas radiografias de pacientes sem OI foram examinadas durante o processo de calibração. Essas radiografias não foram incluídas na amostra final.

Espessura da cortical mandibular (ECM)

Todas as radiografias panorâmicas foram visualizadas e avaliadas com o mesmo software de aquisição de imagem, *CS Imaging*, com correção automática para aumento de 22%. A ECM na região do forame mental foi avaliada no lado direito e esquerdo e um valor médio foi definido para cada exame^{18,19}.

Um único examinador, treinado e calibrado por um especialista em Radiologia Oral e Maxilofacial, fez a medida da ECM na região do forame mental das 60 radiografias utilizadas no estudo principal. A concordância entre os dois (concordância inter-examinador) foi um coeficiente de correlação intraclasse (ICC) de 0,96. O examinador avaliou as mesmas radiografias aleatórias 15 dias depois. A concordância intra-examinador apresentou um ICC de 0,96.

Dimensão fractal (DF)

Foram escolhidas três regiões de interesse (*Region of Interest* – ROI) para mensuração da DF do trabeculado mandibular: côndilo, ângulo e região de pré-molares. Essa escolha foi baseada nos estudos de Kato et al., 2019¹⁹ e Apolinário et al., 2016²⁰. As três ROI foram selecionadas como quadrados de 100 × 100 pixels para análise da DF nos lados direito e esquerdo do osso medular mandibular.

Para determinação do DF, as imagens foram processadas de acordo com as etapas descritas por White e Rudolph (1999)²¹ utilizando o *software ImageJ* 1.4.3.67 de domínio público. O processamento de imagem incluiu seleção e corte da ROI, duplicação da ROI cortada, aplicação de filtro Gaussiano ($\sigma=35$, tamanho do kernel = 33 × 33), subtração da imagem original, adição de um valor de cinza de 128, binarização, erodização, dilatação, inversão e finalmente a esqueletonização. Após essas etapas, a imagem esqueletonizada foi utilizada para o cálculo da DF, através da técnica algorítmica “*box counting*”, ferramenta disponível no programa *ImageJ*.

A média da DF entre os lados direito e esquerdo foi calculada para cada ROI. Um valor de DF geral do trabeculado ósseo também foi determinado pela média das três ROI.

Índice cortical mandibular (ICM)

O ICM foi classificado de acordo com o método proposto por Klemetti et al. (1994)²². Nesse caso foi observada a presença de erosões na cortical mandibular desde a região do forame mental até a região do terceiro molar. A superfície interna da cortical óssea mandibular homogênea, sem erosão, foi classificada como C1, com erosões leves foi classificada como C2 e o osso cortical mandibular com numerosas erosões foi classificada como C3.

Conforme o estudo de Kato et al (2019)¹⁹, o ICM foi avaliado 30 dias após as medidas das variáveis quantitativas, utilizando o *software Adobe Photoshop 7.0 (Adobe Systems)* com zoom de 66%. As imagens obtidas tinham 26 × 14 cm de tamanho, arquivo de formato de arquivo de imagem marcada, 300 dpi e 8 bits. Os lados direito e esquerdo da cortical mandibular foram classificados e o grau superior definiu o ICM de cada indivíduo.

Um único examinador treinado e calibrado por um especialista em Radiologia Oral e Maxilofacial fez a avaliação do ICM das 60 radiografias do estudo principal. A concordância entre o examinador e o especialista (concordância inter-examinador) apresentou um Kappa de 0,88. O examinador avaliou as mesmas radiografias aleatórias 15 dias depois e a concordância intra-examinador foi um Kappa de 0,85.

Estudo piloto

Um estudo piloto foi realizado após o processo de treinamento e calibração. Foram selecionadas oito imagens panorâmicas de indivíduos com OI e 16 imagens de normotípicos. O estudo piloto indicou que não eram necessárias alterações na metodologia. Os participantes dessa etapa foram incluídos no estudo principal.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada com o programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS for Windows, versão 21.0, SPSS Inc, Chicago, EUA). Primeiramente, o teste Kolmogorov-Smirnov (K-S) foi aplicado para verificar se as variáveis quantitativas apresentavam distribuição normal, o que foi confirmado para a ECM na região do forame mental ($p=0,200$). Para a DF, os dados quantitativos apresentaram distribuição não normal ($p<0,05$). Foi realizada transformação logarítmica desses dados para que testes paramétricos fossem aplicados.

Estatística descritiva foi realizada. O teste t pareado foi usado para comparar os valores de ECM e DF entre o grupo de indivíduos com OI e o grupo de indivíduos normotípicos. O teste Qui-Quadrado (χ^2) foi usado para comparar o ICM dos dois grupos. O nível de significância estatística foi estabelecido em $p<0,05$.

Para as variáveis quantitativas (ECM e DF), o tamanho do efeito e a mínima diferença clinicamente importante (MDCI) entre os grupos foram avaliados. O tamanho do efeito foi obtido dividindo a diferença da média entre os dois grupos pelo desvio padrão da variável de toda a amostra (*pooled standard deviation*). O *pooled SD* foi determinado com a seguinte fórmula²³:

$$Pooled\ SD = \sqrt{\frac{(SD_{G1})^2 + (SD_{G2})^2}{2}}$$
. Um tamanho de efeito próximo de $<0,20$ foi indicativo de um tamanho de efeito pequeno; próximo de $0,50$ indicou um tamanho de efeito moderado e próximo de $0,80$ correspondeu a um tamanho de efeito grande²⁴. Para calcular o MDCI, o *pooled standard deviation* foi multiplicado por $0,5$ ²⁵.

Resultados

A média de idade dos 60 indivíduos radiografados foi de $13,10 (\pm 6,57; \text{mediana: } 12 \text{ anos})$. A OI tipo I estava presente em quatro indivíduos, a OI tipo III em 12, OI tipo IV em três e um indivíduo ainda não tinha o tipo de OI definido. Nove indivíduos com OI eram do sexo feminino e 11 do sexo masculino. A análise descritiva da ECM e da DF (côndilo, ângulo, região de pré-molares e DF geral) foi descrita na Tabela 1.

O valor médio do ECM da região do forame mental foi significativamente menor nas radiografias do grupo com OI em comparação ao grupo de indivíduos normotípicos ($p<0,001$). Com relação à DF, o ROI do côndilo de foi significativamente menor na imagem radiográfica dos indivíduos com OI do que na radiografia dos normotípicos ($p=0,002$). Para estas duas medidas, o tamanho do efeito foi grande. Para as outras medidas da DF, não houve diferença estatisticamente

significativa entre os grupos. Para a DF geral, apesar da ausência de diferença entre os grupos, o tamanho do efeito foi moderado, sendo a média da DF geral de indivíduos normotípicos maior que a de indivíduos com OI. A diferença média entre grupos da DCM na região do forame e DF cômulo foi superior que a DMCI, indicando que as diferenças estatisticamente significativas também foram clinicamente significativas (Tabela 2).

Tabela 1. Análise descritiva da ECM e da dimensão fractal (n=60).

Variáveis	N	Média (\pm DP)	Mediana (Min-Máx)
ECM na região do forame mentual (mm)			
Com OI	20	2,08 (\pm 0,79)	2,23 (0,01-3,25)
Normotípico	40	2,91 (\pm 0,60)	2,84 (1,68-4,51)
DF de acordo com a região de interesse			
Cômulo			
Com OI	18	1,387 (\pm 0,975)	1,396 (1,163-1,495)
Normotípico	40	1,466 (\pm 0,078)	1,495 (1,224-1,553)
Ângulo			
Com OI	20	1,449 (\pm 0,430)	1,449 (1,367-1,501)
Normotípico	40	1,453 (\pm 0,647)	1,469 (1,293-1,561)
Pré-molar			
Com OI	20	1,395 (\pm 0,089)	1,369 (1,266-1,642)
Normotípico	40	1,391 (\pm 0,074)	1,406 (1,180-1,500)
Trabeculado total			
Com OI	20	1,411 (\pm 0,058)	1,407 (1,292-1,529)
Normotípico	40	1,437 (\pm 0,050)	1,439 (1,242-1,523)

DP, desvio padrão; DF, dimensão fractal

Na Figura 1 é possível observar as três classificações do ICM presentes em indivíduos com OI.

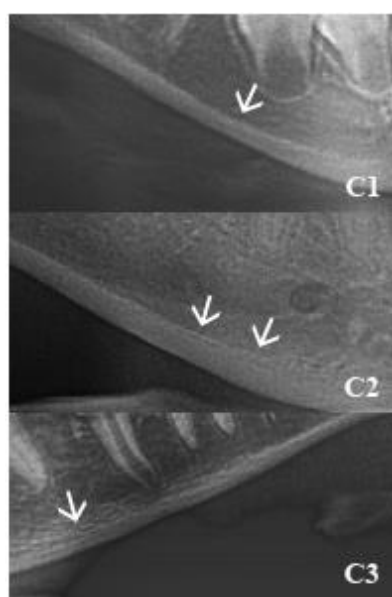


Figura 1. Índice Cortical Mandibular em indivíduos com Osteogênese Imperfeita.

Tabela 2. Comparação entre indivíduos com OI e indivíduos normotípicos, tamanho de efeito e MDCI para ECM e dimensão fractal (n=60).

Variáveis	n	Média (\pm DP)	Valor de p**	IC (95%)	Tamanho do Efeito*** IC (95%)	Descrição do Tamanho do Efeito	Diferença média entre os grupos	MDCI
Índice mental (mm)								
Com OI	20	2,08 (\pm 0,79)	<0,001	0,46-1,20	1,07 (0,51-1,63)	Grande	0,83	0,3889
Normotípicos	40	2,91 (\pm 0,60)						
DF das regiões do trabeculado ósseo mandibular								
Côndilo								
Com OI	18	0,3248 (\pm 0,7240)*	0,002	0,0216-0,0914	0,85 (0,2804-1,4346)	Grande	0,0566	0,0331
Normotípicos	40	0,3814 (\pm 0,5587)*						
Ângulo								
Com OI	20	0,3706 (\pm 0,0299)*	0,819	-0,0199-0,0250	0,06 (-0,4729-0,6005)	Pequeno	0,0026	0,0203
Normotípicos	40	0,3732 (\pm 0,0455)*						
Pré-molar								
Com OI	20	1,3957 (\pm 0,8924)	0,831	-0,0483-0,0389	0,05 (-0,4785-0,5951)	Pequeno	0,0046	0,0394
Normotípicos	40	1,3911 (\pm 0,7451)						
Trabeculado total								
Com OI	20	0,3441 (\pm 0,0414)*	0,092	-0,0030-0,0387	0,46 (-0,080-1,005)	Moderado	0,0179	0,0193
Normotípicos	40	0,3620 (\pm 0,0363)*						

OI, osteogênese imperfeita; FD, dimensão fractal; ROI, região de interesse; DP, desvio padrão; IC, intervalo de confiança; MCID, mínima diferença clinicamente importante.

* dados transformados por log.

** Teste t pareado.

*** Diferença entre as médias de ambos os grupos pelo desvio padrão agrupado.

Houve diferença estatística entre os grupos para o ICM ($p < 0,001$). A maioria das radiografias dos indivíduos com OI (80,0%) apresentou um ICM com erosões leves (C2) ou numerosas erosões (C3), enquanto a maioria das imagens radiográficas do grupo dos normotípicos (90,0%) apresentou um ICM sem erosão (C1) (Tabela 3).

Tabela 3. ICM nos dois grupos.

Grupo de participantes	ICM n (%)			N total	Valor de p*
	C1	C2	C3		
Com OI	4 (20.0)	9 (45.0)	7 (35.0)	20 (100)	<0,001
Normotípicos	38 (95.0)	2 (5.0)	0 (0.0)	40 (100)	

ICM, índice cortical mandibular; OI, osteogênese imperfeita.

*teste χ^2

Discussão

O estudo dos índices radiomorfométricos da mandíbula e da DF do trabeculado ósseo mandibular tem o intuito de auxiliar na predição de baixa DMO, fator de risco para fraturas ósseas. A investigação desses parâmetros em indivíduos com OI ainda é insuficiente^{20,26,27}. A produção de conhecimento nesse sentido é importante para o aprimoramento de medidas de acompanhamento da estrutura óssea, garantindo assim, maior cuidado e proteção aos indivíduos assistidos.

A avaliação da estrutura óssea deve capturar outras características ósseas, além da DMO uma vez que a deterioração da microarquitetura óssea também pode contribuir na fragilidade óssea²⁸. Os índices radiomorfométricos ECM, ICM e a DF foram escolhidos para investigação por serem fortemente utilizadas como técnicas de avaliação das estruturas trabecular e cortical óssea^{10,15,16}. Sendo assim, a importância clínica dos parâmetros radiomorfométricos e da DF da mandíbula é poder, de alguma forma, prever a fragilidade óssea e conseqüentemente o risco de fratura.

Era esperado que a deficiência de DMO estivesse presente nos indivíduos com OI. A baixa DMO na OI faz com que os indivíduos afetados sejam susceptíveis a múltiplas fraturas ósseas. O tratamento com bifosfonatos não constitui a cura da OI, mas em conjunto com outros cuidados contribui para melhora na qualidade de vida dos indivíduos afetados e seus familiares^{7,9,17,29}. A monitoração dos benefícios do bifosfonatos ao longo do tratamento, por meio dos índices radiomorfométricos e da DF da mandíbula, pode contribuir na prevenção de novas fraturas ósseas.

A radiografia panorâmica é um exame frequentemente empregado na prática clínica odontológica e tem como vantagens o baixo custo e o emprego de doses menores de exposição dos pacientes à radiação quando comparada a um exame intrabucal periapical completo^{19,30}. É uma

ferramenta econômica e confiável para a triagem de pacientes com baixa DMO, uma vez que o alto custo do DXA pode dificultar o acesso de grande parte da população^{13,19}.

Apesar da distorção e sobreposição das imagens radiográficas panorâmicas, elas fornecem uma riqueza de informações por meio da ampla visualização do complexo maxilo-mandibular. As radiografias panorâmicas são fortemente recomendadas para análises de textura devido a sua alta resolução quando comparadas com as imagens de tomografia computadorizada. O processamento da imagem antes do cálculo da DF tem o intuito de remover distorções e sobreposições dos tecidos moles³⁰. Indivíduos com OI requerem exames radiográficos não apenas para diagnóstico de alterações dentárias, mas também para acompanhamento. Atualmente não é disponibilizado um protocolo definido para acompanhamento radiográfico de indivíduos com OI na odontologia. Desta forma, a investigação de desfechos em exames radiográficos se torna muito relevante de ser feita em qualquer população.

Uma radiografia panorâmica de qualidade pode ir além da especialidade de patologia oral e maxilofacial e os cirurgiões-dentistas devem ser encorajados a realizarem análises mais amplas em seus pacientes¹⁹. A avaliação dos parâmetros radiomorfométricos e o cálculo da dimensão fractal de pacientes com OI é recomendada, pois são métodos não invasivos e de fácil aplicação que podem fornecer preciosas informações sobre alterações ósseas de grande importância clínica¹³.

Os resultados do presente estudo evidenciaram que a cortical mandibular dos indivíduos com OI é mais fina e porosa ou erodida quando comparada com indivíduos normotípicos. Pesquisas prévias com doenças no metabolismo ósseo também mostraram cortical óssea menos espessa^{31,32,33}. Erosões grau C3 foram encontradas nos indivíduos com OI. Alterações na cortical mandibular distalmente ao forame mental também são comumente encontradas em indivíduos com baixa DMO^{15,34,35,36}. A morfologia do osso cortical mandibular dos indivíduos com OI parece corresponder aos dados quantitativos do ECM, embora os parâmetros sejam independentes.

As radiografias analisadas no estudo mostraram que os indivíduos com OI apresentaram menor DF na região do côndilo quando comparados com os indivíduos normotípicos. Isso pode ser devido a diminuição na complexidade da arquitetura trabecular resultado da deficiência óssea presente na OI^{20,25,27,29}. Indivíduos com OI também apresentam hipoplasia maxilar³⁷. Deficiências no osso maxilar comumente causam transmissão de força anormal para a área da ATM e esse desequilíbrio oclusal pode causar respostas degenerativas e deformantes no côndilo mandibular.

Algumas limitações desta pesquisa devem ser observadas. Em primeiro lugar deve-se considerar a ausência do exame de densitometria óssea (DXA). Não foram investigados fatores associados às condições da arquitetura óssea. O delineamento transversal do estudo impede a inferência de relações causais. No entanto, a pesquisa possui pontos fortes que devem ser destacados. A utilização de um grupo de comparação pareado, sem OI, minimizou uma possível influência das características para as quais os grupos foram pareados na associação entre as variáveis dependentes e independentes.

Certamente é de grande importância refletir sobre meios de assegurar o acompanhamento da arquitetura óssea de indivíduos com OI. As condições ósseas dos indivíduos com OI podem dificultar a

realização do DXA. Além disso, parte dos indivíduos podem apresentar dificuldades de acesso a esse tipo de exame no Sistema Público de Saúde. Conseqüentemente, o acompanhamento dos efeitos do bifosfonatos na estrutura óssea por esse método pode ficar prejudicado. Portanto, se torna necessário que os profissionais envolvidos na rotina de cuidados de indivíduos OI conheçam a utilidade de um exame rotineiro que é a radiografia panorâmica para o monitoramento de indivíduos com OI. Mais estudos sobre parâmetros radiomorfométricos e DF em indivíduos com OI devem ser realizados. Nesse sentido, é preciso fortalecer o olhar integral e multidisciplinar direcionado aos pacientes com OI.

Conclusão

As radiografias dos indivíduos com OI exibiram menor espessura da cortical óssea mandibular e valores menores de DF do trabeculado ósseo quando comparadas com as imagens radiográficas do grupo dos indivíduos normotípicos. A morfologia da cortical mandibular também foi observada como alterada.

Financiamento

Este estudo foi financiado em parte pelas agências de fomento brasileiras: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq). Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) - (Código Financeiro 001). Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) e Pró-Reitoria de Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (PRPq / UFMG).

Referências

1. Deguchi M, Tsuji S, Katsura D, Kasahara K, Kimura F, Murakami T. Current Overview of Osteogenesis Imperfecta. *Medicina (Kaunas)*. 2021; 57(5): 464. doi: 10.3390/medicina57050464
2. Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *Lancet*. 2004; 363(9418): 1377-1385.
3. Valadares ER, Carneiro TB, Santos PM, Oliveira AC, Zabel B. What is new in genetics and osteogenesis imperfecta classification? *J Pediatr (Rio J)*. 2014; 90(6): 536-541.
4. Ryabykh SO, Popkov DA, Shchurova EM, Ochirova PV, Ryabykh TV. Osteogenesis imperfecta: current issues of etiology, pathogenesis, classification (systematic review). *Genij Ortopedii*, 2021; 27(4): 453-460. Doi: 10.18019/1028-4427-2021-27-4-453-460
5. Sillence OD, Senn A., Danks DM Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J. Med Genet*. 1979; 16: 101–116. doi: 10.1136 / jmg.16.2.101.
6. Messineo D, Luzzi V, Pepe F, Celli L, Turchetti A, Zambrano A, Celli M, Polimeni A, Ierardo G. New 3D Cone Beam CT Imaging Parameters to Assist the Dentist in Treating Patients with Osteogenesis Imperfecta. *Healthcare (Basel)* 2020; 8(4): 546. doi: 10.3390/healthcare8040546.
7. Mohsenzade P, Amirhakimi A, Honar N, Saki F, Omrani GHR, Dabbaghmanesh M. Bone density, fractures and the associated factors in iranian children and adolescent with

- Osteogenesis Imperfecta. *BMC Pediatr.* 2021 Jan 14;21(1):37. doi: 10.1186/s12887-020-02491-1.
8. International Society for Clinical Densitometry-ISCED. The International Society for Clinical Densitometry, Official Positions Adult and Pediatric, 2019. Disponível em: <https://iscd.org/learn/official-positions/> Acesso: 02 novembro 2021.
 9. Boyce AM, Tosi LL, Paul SM. Bisphosphonate treatment for children with disabling conditions. *PM R.* 2014; 6(5):427-436.
 10. Kavitha MS, Park S-Y, Heo M-S, Chien S-I. Distributional variations in the quantitative cortical and trabecular bone radiographic measurements of mandible, between male and female populations of Korea, and its utilization. *PLoS One* 2016; 11: e0167992. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0167992>
 11. Camargo AJ, Cortes ARG, Aoki EM, Baladi MG, Arita ES, Watanabe PCA. Diagnostic performance of fractal dimension and radiomorphometric indices from digital panoramic radiographs for screening low bone mineral density. *Braz. J. Oral Sci.* 2016; 15: 131–6. doi: <https://doi.org/10.20396/bjos.v15i2.8648764>
 12. Arsan B, Köse TE, Çene E, Özcan İlknur, İ Özcan. Assessment of the trabecular structure of mandibular condyles in patients with temporomandibular disorders using fractal analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2017; 123: 382–91. doi: <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2016.11.005>
 13. Tavares KNP, Mesquita RA, Amara PTM, Brasileiro CB. Predictors factors of low bone mineral density in dental panoramic radiographs. *J Osteopor Phys Act* 2016; 4: 1–5.
 14. Vijayalakshmi K, Krithika CL, Raghuram PH, Kannan A. Fractal analysis of trabecular bone pattern in the mandible as an indicator of osteoporosis in women - a clinical study. *Asian J Pharm Clin Res.* 2018;11(2):157–160. doi: 10.22159/ajpcr.2018.v11i2.22719.
 15. Munhoz L, Morita L, Nagai AY, Moreira J, Arita ES. Mandibular cortical index in the screening of postmenopausal at low mineral density risk: a systematic review. *Dentomaxillofac Radiol.* 2021 May 1;50(4):20200514. doi: 10.1259/dmfr.20200514.
 16. Cavalcante DS, Silva PGB, Carvalho FSR, Quidute ARP, Kurita LM, Cid AMPL, Ribeiro TR, Gurgel ML, Kurita BM, Costa FWG. Is jaw fractal dimension a reliable biomarker for osteoporosis screening? A systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies. *Dentomaxillofac Radiol.* 2022; 51(4):20210365. doi: 10.1259/dmfr.20210365
 17. Rijks EB, Bongers BC, Vlemmix MJ, Boot AM, van Dijk AT, Sakkers RJ, van Brussel M. Efficacy and safety of bisphosphonate therapy in children with osteogenesis imperfecta: A systematic review. *Horm Res Paediatr.* 2015; 84(1):26-42. doi: 10.1159/000381713.
 18. Alman AC, Johnson LR, Calverley DC, Grunwald GK, Lezotte DC, Hokanson JE. Diagnostic capabilities of fractal dimension and mandibular cortical width to identify men and women with decreased bone mineral density. *Osteoporos Int* 2012; 23: 1631–6. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-011-1678-y>
 19. Kato CNAO, Barra SG, Pereira MJC, Gomes LTF, Amaral TMP, Abreu LG, et al. Mandibular radiomorphometric parameters of women with cemento-osseous dysplasia. *Dentomaxillofac Radiol* 2019; 48: 20190359.
 20. Apolinário AC, Sindeaux R, de Souza Figueiredo PT, Guimarães ATB, Acevedo AC, Castro LC, et al. Dental panoramic indices and fractal dimension measurements in osteogenesis imperfecta children under pamidronate treatment. *Dentomaxillofac Radiol* 2016; 45: 20150400–9. doi: <https://doi.org/10.1259/dmfr.20150400>
 21. White SC, Rudolph DJ. Alterations of the trabecular pattern of the jaws in patients with osteoporosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999; 88: 628–35. doi: [https://doi.org/10.1016/S1079-2104\(99\)70097-1](https://doi.org/10.1016/S1079-2104(99)70097-1).

22. Klemetti E, Kolmakov S, Kröger H. Pantomography in assessment of the osteoporosis risk group. *Scand J Dent Res.* 1994; 102: 68–72. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.1994.tb01156.x>
23. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences* (2nd ed.). Hillsdale, NJ: Lawrence, 1988.
24. Husted JA, Cook RJ, Farewell VT, Gladman DD. Methods for assessing responsiveness: a critical review and recommendations. *J Clin Epidemiol.* 2000; 53(5):459-68. doi: 10.1016/s0895-4356(99)00206-1.
25. Norman GR, Sloan JA, Wyrwick KW. Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. *Med Care.* 2003;41:582–92.
26. Apolinário AC, Figueiredo PT, Guimarães AT, Acevedo AC, Castro LC, Paula AP, Paula LM, Melo NS, Leite AF. Pamidronate affects the mandibular cortex of children with osteogenesis imperfecta. *J Dent Res.* 2015; 94(3):95S-102S.
27. Pantoja LLQ, Lustosa M, Yamaguti PM, Rosa LS, Leite AF, Figueiredo PTS, Castro LC, Acevedo AC. Pamidronate Therapy Increases Trabecular Bone Complexity of Mandibular Condyles in Individuals with Osteogenesis Imperfecta. *Calcif Tissue Int.* 2022;110(3):303-312. doi: 10.1007/s00223-021-00915-3.
28. Franciotti R, Moharrami M, Quaranta A, Bizzoca ME, Piattelli A, Aprile G, Perrotti V. Use of fractal analysis in dental images for osteoporosis detection: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2021; 32(6):1041-1052. doi: 10.1007/s00198-021-05852-3.
29. Cho TJ, Ko JM, Kim H, Shin HI, Yoo WJ, Shin CH. Management of Osteogenesis Imperfecta: A Multidisciplinary Comprehensive Approach. *Clin Orthop Surg.* 2020; 12(4):417-429. doi: 10.4055/cios20060.
30. Magat G, Sener SO. Evaluation of trabecular pattern of mandible using fractal dimension, bone area fraction, and gray scale value: comparison of cone-beam computed tomography and panoramic radiography. *Oral Radiol* 2018; 1–8. doi: 10.1007/s11282-018-0316-1.
31. Kurşun-Çakmak EŞ, Bayrak S. Comparison of fractal dimension analysis and panoramic-based radiomorphometric indices in the assessment of mandibular bone changes in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2018; 126: 184–91. doi: <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2018.04.010>
32. Bayrak S, Göller Bulut D, Orhan K, Sinanoğlu EA, Kurşun Çakmak EmineŞebnem, Mısırlı M, Bulut DG, EŞK Çakmak, et al. Evaluation of osseous changes in dental panoramic radiography of thalassemia patients using mandibular indexes and fractal size analysis. *Oral Radiol* 2019; 33. doi: <https://doi.org/10.1007/s11282-019-00372-7>
33. Castro JGK, Carvalho BF, Melo NS, Figueiredo PTS, Moreita-Mesquita CR, Vasconcelos KF, Jacobs R, Leite AF. A new cone-beam computed tomography-driven index for osteoporosis prediction. *Clin Oral Investig.* 2020; 24(9):3193-3202. doi: 10.1007/s00784-019-03193-4.
34. Erdogan O, Incki KK, Benlidayi ME, Seydaoglu G, Kelekci S. Dental and radiographic findings as predictors of osteoporosis in postmenopausal women. *Geriatr Gerontol Int.* 2009 Jun;9(2):155-64. doi: 10.1111/j.1447-0594.2009.00518.x.
35. Leite FA, Figueiredo PTS, Barra FR, Melo NS, Paula PA. Relationships between mandibular cortical indexes, bone mineral density, and osteoporotic fractures in Brazilian men over 60 years old. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011;112(5):648-56. doi: 10.1016/j.tripleo.2011.06.014.
36. Al-Dam A, Blake F, Atac A, Amling M, Blessmann M, Assaf A, Hanken H, Smeets R, Heiland M. Mandibular cortical shape index in non-standardised panoramic radiographs for

- identifying patients with osteoporosis as defined by the German Osteology Organization. *J Craniomaxillofac Surg.* 2013; 41(7):e165-9. doi: 10.1016/j.jcms.2012.11.044.
37. 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. 2022; 28(2):314-325. doi: 10.1111/odi.13715.

6.2 ARTIGO 2

Malocclusion in individuals with Osteogenesis Imperfecta: A systematic review and meta-analysis

Running title: Malocclusion and Osteogenesis Imperfecta

Keywords: Rare Diseases. Osteogenesis Imperfecta. Oral Health. Malocclusion.

Heloisa Vieira Prado¹, Suélen Alves Teixeira¹, Flavia Rabello¹, Fabiana Vargas-Ferreira¹, Ana Cristina Borges-Oliveira¹, Lucas Guimarães Abreu²

¹ Department of Dental Public Health, Faculty of Dentistry, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil.

² Department of Pediatric Dentistry, Faculty of Dentistry, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil.

This is the accepted version of the following article: 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.* 2022; 28:314– 325. <https://doi.org/10.1111/odi.13715>, **which has been published in final form at [<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/odi.13715>]. This article may be used for noncommercial purposes in accordance with the Wiley Self-Archiving Policy [<http://www.wileyauthors.com/selfarchiving>].**

Oral Diseases

(Qualis - Odontologia A1/ Fator de Impacto 3.511)

ABSTRACT

Objective: To evaluate whether individuals with osteogenesis imperfecta (OI) are more affected by malocclusion than individuals without OI.

Materials and Methods: Searches in PubMed, Ovid, Web of Science, Scopus, Lilacs and grey literature were performed. Data extraction was conducted by two researchers. Risk of bias assessment employing the Newcastle-Ottawa Scale and meta-analysis were conducted. Results were provided with mean difference (MD), odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI). Strength of evidence was determined.

Results: Six cross-sectional studies were included. In comparison to individuals without OI, the group with OI had 19.69-fold greater chance of exhibiting Angle Class III malocclusion (OR=19.69, CI: 9.00-43.09) and presenting anterior crossbite greater (MD=6.98, CI: 2.40-9.77). Individuals without OI had a significantly greater ANB angle (MD=3.88, CI: 1.15-6.61) and SNA angle (MD=2.11, CI: 0.24-3.98) in comparison to those with OI. No difference between groups was found for SNB (MD=-0.50, CI:-2.21-1.21) and open bite (MD=0.98, CI: -0.29-2.25). Most studies included had moderate methodological quality. Strength of evidence was low or very low.

Conclusions: The occurrence of Angle Class III malocclusion and anterior crossbite was greater among individuals with OI compared to those without OI. These findings can assist stakeholders about the occlusal abnormalities affecting OI individuals.

INTRODUCTION

Osteogenesis Imperfecta (OI) is a genetic disease characterized by many clinical and genetic features. It is estimated that OI is found in one out of every 10,000 to 20,000 live births (OIFE, 2019). The predominant cause of OI is mutations in dominant genes (COL1A1 and COL1A2) that encode the chains of type I collagen (Rauch & Glorieux, 2004). However, recent advances in sequencing technology have led to the assessment of the novelty value of other genes in the development of OI (Van Dijk & Sillence, 2014). Mutations in genes with a recessive inheritance pattern (for instance: CRTAP, LEPRE1, PPIB, BMP1) involved in coding proteins that interact with type I collagen and mutations in genes with a dominant inheritance pattern (IFITM5) involved in bone mineralization process have also been observed. Finally, X-linked mutations have been found in the PLS3 gene in families with a history of bone involvement (Van Dijk & Sillence, 2014).

Due to the wide variety of clinical and genetic characteristics, it is of great relevance to classify OI. The classification of OI allows health practitioners, researchers and patient support groups to manage cases of individuals with this disease. The use of an improved nomenclature optimizes the individualized therapeutic approach according to the pathophysiology of each type of OI (Valadares, Carneiro, Santos, Oliveira & Zabel, 2014; Van Dijk & Sillence, 2014). In this regard, a molecular classification for OI was suggested. However, in 2010, the “Nosology Group of the International Society

of Skeletal Dysplasias” recommended the adoption of the classic classification by Sillence et al., 1979, adding OI type V to OI types I – IV (Van Dijk & Sillence, 2014). This classification of OI is based on the disease phenotype: type I (mild), type II (lethal), type III (moderate), IV (severe) and type V (presence of calcification in the interosseous membranes).

Individuals with OI have deficient bone growth, osteopenia, progressive bone deformities, an increased possibility of fractures, bluish sclerae and progressive hearing loss (Rauch & Glorieux, 2004; Alharbi, 2016). Such individuals can also exhibit dental and craniofacial abnormalities. Dentinogenesis imperfecta, taurodontism, tooth agenesis and tooth impactions are common findings in this population (Andersson et al., 2017; Malmgren & Norgren, 2002; Malmgren et al., 2017; O'Connell & Marini, 1999; Okawa et al, 2017).

Individuals with OI generally have a triangular-shaped face, with a large upper third and small lower anterior facial height (Rauch & Glorieux, 2004). Abnormal bone growth, posture and head size/weight may contribute to the development of malocclusion, (O'Connell & Marini, 1999, Rizkallah et al., 2013) which may become more severe over time (Rizkallah et al., 2013, Kindelan, Tobin, Roberts-Harry, & Loukota, 2003).

Malocclusion has physical, psychological and social implications (Cunningham SJ, Hunt NP, 2001). Occlusal discrepancies can impair simple daily activities, such as speaking and chewing, negatively impacting individuals' quality of life (Kragt, Dharmo, Wolvius & Ongkosuwito, 2016; Sun L, Wong & McGrath, 2017). In many cases, the physical appearance of individuals with severe malocclusion is perceived negatively by society, causing stigma and social dilemmas (Kaieda et al., 2019). Bone abnormalities stemming from OI can cause pain and discomfort (Vanz, et al., 2018), which are often aggravated by malocclusion, exerting a negative impact on the wellbeing of these individuals as well. Thus, parents/caregivers seeking dental treatment for individuals with OI usually complain about the malocclusion affecting their sons/daughters (Ierardo et al., 2015; Prince & Simpson, 2000). Thus, the information of systematic summaries of the literature may be helpful to oral health practitioners during the surveillance of individuals with OI and the counselling of their parents/caregivers. In addition, the aggregation of a large body of evidence on a specific topic in a unique document may be used as a guideline by clinicians, policy makers and researchers (Chalmers, Hedges & Cooper H, 2002). Therefore, the aim of the present systematic review and meta-analysis was to evaluate whether individuals with OI are more affected by malocclusion than those without OI.

METHODS

Protocol and registration

The present systematic review and meta-analysis was reported using the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (Moher, Liberati, Tetzlaff & Altman,

2009) as a guideline. A protocol was registered in the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) under registration number CRD42018110677.

Eligibility criteria

The inclusion criteria were epidemiological studies (cross-sectional, case-control and cohort studies) that compared the occurrence of malocclusion in individuals with and without OI. No restrictions were imposed regarding language or year of publication in anyway. Qualitative studies, case reports, literature reviews and studies in which the outcome was not malocclusion were excluded. The PECO question was as follows:

P (Patients) = individuals (any sex, any age)

E (Exposure) = with OI (any type)

C (Comparison) = without OI

O (Outcome) = any measurement through which malocclusion was assessed

Databases and search strategy

Searches were conducted in the following databases: PubMed (National Library of Medicine), Ovid (Wolters Kluwer), Web of Science (Clarivate Analytics), Scopus (Elsevier) and Lilacs (Bireme). In PubMed, medical subject headings (MeSH) and synonyms were used in the search strategy (Supplementary File 1). For the other databases, adaptations of this search strategy were deployed according to the characteristics of each database. Searches were conducted from databases' date of inception until December 2019. A hand search of the references lists of the selected studies was also performed and the grey literature was searched using Google Scholar, Proquest and OpenGrey with the searches in each database limited to the first 200 references (Haddaway, Collins, Coughlin, & Kirk, 2015). In Google Scholar and Proquest, the first 200 references were sorted by relevance. In OpenGrey, the search was carried out and refined with the word "Dentistry". Duplicate references in different databases were identified and removed using the EndNote program (End Note®, Clarivate Analytics, Toronto, Canada).

Selection of studies

Two researchers (HVP and SAT) performed the selection of the articles independently. In Step 1, the titles and abstracts were assessed for the pre-selection of articles. Those considered potentially eligible were then submitted to full-text analysis by the two researchers in Step 2. References that met the eligibility criteria were included in the present systematic review and meta-analysis. In cases of a divergence of opinion between the two researchers regarding the eligibility criteria of a given article, a third researcher (FR) decided if the article was included or otherwise.

Data extraction

Two researchers (HVP and SAT) extracted data from the selected articles. If there were discrepancies between the two researchers, such as the content of the data extracted or typing errors, a discussion was set in place. A third researcher (FR) made the decision regarding the data extraction if the divergences persisted.

Extracted items

The following data were extracted: name of authors, year of publication, country where the study was conducted, origin of participants, sample size, age and sex of participants, index used to evaluate malocclusion and results of the comparisons between individuals with and without OI regarding the occurrence of malocclusion. Information regarding the design of the included studies and statement on conflict of interest was also extracted.

Risk of Bias in individual studies

The risk of bias of the studies included in the present systematic review and meta-analysis was appraised employing the Newcastle-Ottawa scale (Wells et al, 2019), which has eight items distributed across three domains: selection (four items), comparability (one item) and exposure (three items). In the selection domain, the items were evaluated in terms of the adequacy of the definition of cases, the representativeness of the cases, the adequacy of the selection of controls and the definition of the controls. For the comparability domain, the number of confounding factors was evaluated. For the exposure domain, the researchers evaluated how the exposure had been determined, whether cases and controls had been examined using the same methods and the proportion of the non-response rate. With this scale, points were awarded to each item considered adequate. The different items received a maximum of one point, except the item in the comparability domain, for which the maximum was two points. The final score ranged from zero to nine points, with higher scores denoting a lower risk of bias.

Synthesis of the results and subgroup analyses

Methodological heterogeneity was evaluated. Studies that exhibited methodological homogeneity were incorporated into the meta-analysis. Statistical heterogeneity among the studies was also evaluated. The I^2 statistics was employed to assess statistical heterogeneity. A fixed-effects model was used in analyses with $I^2 < 40\%$ and a random-effects model was used in analyses with $I^2 > 40\%$ (Higgins, Thompson, Deeks & Altman, 2003). Subgroup analyses were performed based on the type of malocclusion or cephalometric measure evaluated. The results were expressed in odds ratio (OR), mean difference (MD) and confidence intervals (CI).

Strength of the evidence assessment

The strength of evidence from the selected studies for the meta-analyses was assessed using of the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) system (Guyatt, et al., 2008). The domains risk of bias, inconsistency, indirectness, imprecision and other considerations were assessed. For each domain, the strength of the evidence could be downgraded by one or two levels. The GRADE rates evidence as being very low, low, moderate or high.

RESULTS

Selection of studies

The searches of the electronic databases retrieved 303 references. After the removal of 112 duplicates, the titles and abstracts of 201 references were analysed in Step 1. During the independent

analysis of the 201 titles and abstracts, the agreement of the researchers (HVP and SAT) was excellent (Kappa: 0.907). Eighteen references were considered potentially eligible and submitted to full-text analysis (Step 2). Six met the eligibility criteria and were included in the present systematic review and meta-analysis (Chang, Lin & Hsu, 2007; Jensen & Lund, 1997; Nguyen et al., 2017; Rizkallah et al., 2013; Stenvik, Larheim & Storhaug, 1985; Waltimo-Sirén et al., 2005). The 12 references excluded in Step 2 and the reasons for exclusion are presented in the Supplementary File 2. The retrieval of the full texts of all references was feasible. Thus, contact with authors was unnecessary. Figure 1 shows the flowchart of the selection process of the articles.

Characteristics of studies included

The six studies evaluated a total of 231 individuals with OI and 1676 individuals without OI. All articles were published in English between 1985 and 2016. One study was conducted in North America: Canada (Rizkallah et al., 2013). Three were conducted in Europe: Norway (Stenvik, Larheim & Storhaug, 1985), Denmark (Jensen & Lund, 1997) and Finland (Waltimo-Sirén et al., 2005). Two studies were conducted in Asia: China (Chang, Lin & Hsu, 2007) and Vietnam (Nguyen et al., 2017). All studies were cross-sectional studies with a control group.

Individuals with OI were recruited from university centers (Jensen & Lund, 1997; Stenvik, Larheim & Storhaug, 1985; Waltimo-Sirén et al., 2005), specialized treatment centers (Nguyen et al., 2017) and hospitals (Rizkallah et al., 2013; Nguyen et al., 2017). The participants in the comparison groups (without OI) were recruited from primary schools (Chang, Lin & Hsu, 2007; Nguyen et al., 2017), a private dental clinic (Rizkallah et al., 2013), a music school (Waltimo-Sirén et al., 2005) and dental schools (Jensen & Lund, 1997; Stenvik, Larheim & Storhaug, 1985).

Individuals with OI received dental care at dental school clinics (Jensen & Lund, 1997, Stenvik, Larheim & Storhaug, 1985, Waltimo-Sirén et al., 2005), private dental clinic (Rizkallah et al., 2013) and hospital (Nguyen et al., 2017). Individuals in the control group were evaluated in dental school clinics (Jensen & Lund, 1997, Stenvik, Larheim & Storhaug, 1985, Waltimo-Sirén et al., 2005, Nguyen et al., 2017) and in private dental clinic (Rizkallah et al., 2013). Chang et al., 2007 does not inform the place where the study participants received dental care. No study clearly reports whether patients have been diagnosed by a specialist or general dentist.

The age of the participants ranged from five to 62 years. Malocclusion was measured by means of cephalometric analysis (Jensen & Lund, 1997; Nguyen et al., 2017; Rizkallah et al., 2013; Stenvik, Larheim & Storhaug, 1985; Waltimo-Sirén et al., 2005), the Angle classification (Rizkallah et al., 2013; Nguyen et al., 2017), the Discrepancy Index (DI) and the Peer Assessment Rating (PAR) (Rizkallah et al., 2013), the Dental Health Component of the Index of Orthodontic Treatment Need (DHC-IOTN) and the Dental Aesthetic Index (DAI) (Nguyen et al., 2017).

In the studies of Chang et al., 2007 and Nguyen et al., 2017, individuals with OI type I, Type III and Type IV were included. However, for the analysis of malocclusion, the individuals were assessed in one OI group, without OI type stratification. In the study of Riskallah et al., 2013, individuals with

OI type III, Type IV, Type V and type VI were included. However, for the analysis of malocclusion, the individuals were assessed in one group of OI individuals, without OI type stratification. In the study of Stenvik et al., 1985, one group of individuals with OI was evaluated, but the authors did not provide information on the type of OI assessed. In the studies of Jensen & Lund, 1997 and Waltimo-Sirén et al., 2005, individuals with OI type I, Type III and Type IV were included and malocclusion evaluation was performed for each type of OI. The results of both studies suggest that individuals with OI type III and type IV present more severe malocclusion than individuals with OI type I.

Results of the individual studies included

Angle Classification

Two studies compared malocclusion among individuals with and without OI using the Angle Classification. Class III malocclusion was more frequent among individuals with OI ($p < 0.001$) (Rizkallah et al., 2013; Nguyen et al., 2017). Class II malocclusion was more frequent among individuals without OI ($p < 0.001$) (Rizkallah et al., 2013).

Discrepancy index (DI)

The DI was used to evaluate the severity of malocclusion by measuring seven occlusal characteristics (overjet, overbite, open bite, crowding, occlusal relationship, crossbite and dental anomalies, such as missing teeth). A score was given for each characteristic evaluated and a final score was calculated, with higher scores denoting more severe malocclusion. Based on the analysis of the results, individuals with OI had more severe malocclusion in comparison to those without OI ($p < 0.05$) (Rizkallah et al., 2013).

Peer Assessment Rating (PAR)

One study employed the PAR for the comparison between individuals with and without OI. This index is used to evaluate the anterior alignment of the dentition, the relation between the right and left vestibular segment, overjet, overbite and deviation from the midline, with a higher score denoting greater malocclusion severity. In the study analysed, the PAR was weighted based on the parameters of studies conducted in the United States (Richmond et al., 1992) and in the United Kingdom (DeGuzman et al., 1995). In both analyses, children with OI had higher PAR scores (more severe malocclusion) compared to those without OI ($p < 0.05$) (Rizkallah et al., 2013).

Dental Health Component of the Index of Orthodontic Treatment Need (DHC-IOTN) and Dental Aesthetic Index (DAI)

The DHC-IOTN and DAI were used in one study. Both indices are used to determine the severity of malocclusion and different degrees of need for orthodontic intervention, with higher scores denoting greater malocclusion severity. In the study analysed, adolescents with OI had higher DHC-IOTN and DAI scores ($p < 0.001$) compared to a group of individuals without OI (Nguyen et al., 2017).

Cephalometric analysis

Four studies used cephalometric data (linear and angular measurements) for the comparison between individuals with and without OI (Chang, Lin & Hsu, 2007; Jensen & Lund, 1997; Stenvik,

Larheim & Storhaug, 1985; Waltimo-Sirén et al., 2005). The characteristics of the studies included and the results are presented in Supplementary File 3.

Risk of Bias in individual studies

The score for the risk of bias assessment of the included studies ranged from four to seven points out of a total of nine points (Supplementary File 4). One study obtained seven points (Waltimo-Sirén et al., 2005). Two studies obtained six points (Rizkallah et al., 2013; Nguyen et al., 2017). Two studies obtained five points (Chang, Lin & Hsu, 2007; Waltimo-Sirén et al., 2005) and one study obtained four points (Stenvik, Larheim & Storhaug, 1985). The main methodological flaws were lack of representativeness of the cases (Chang, Lin & Hsu, 2007; Jensen & Lund, 1997; Nguyen et al., 2017; Rizkallah et al., 2013; Stenvik, Larheim & Storhaug, 1985; Waltimo-Sirén et al., 2005), the selection of controls (Rizkallah et al., 2013; Stenvik, Larheim & Storhaug, 1985), lack of comparability (Chang, Lin & Hsu, 2007; Jensen & Lund, 1997; Stenvik, Larheim & Storhaug, 1985) and failure to report the non-response rate or losses during malocclusion evaluation (Chang, Lin & Hsu, 2007; Jensen & Lund, 1997; Nguyen et al., 2017; Rizkallah et al., 2013; Stenvik, Larheim & Storhaug, 1985; Waltimo-Sirén et al., 2005).

Synthesis of results and subgroup analyses

Four subgroup analyses were performed. The types of malocclusion or the cephalometric measure assessed in the subgroup analyses were: Angle Class III malocclusion, mandibular overjet (anterior crossbite), ANB angle and open bite. The result of one subgroup analysis showed that individuals with OI had a 19.69-fold greater chance of exhibiting Angle Class III malocclusion than those without OI (OR = 19.69; 95% CI: 9.00 to 43.09; $I^2 = 0\%$). The fixed-effects model was used (Figure 2).

One subgroup analysis demonstrated that the mandibular overjet (anterior crossbite) was significantly greater in individuals with OI compared to those without OI (MD = 6.98; 95% CI: 2.40 to 9.77; $I^2 = 79.0\%$). The random-effects model was used (Figure 3).

One subgroup analysis assessing individuals' ANB showed that this angle was significantly greater in individuals without OI compared to those with OI (MD = 3.88; 95% CI: 1.15 to 6.61; $I^2 = 83.0\%$). The random-effects model was used (Figure 4).

Two subgroup analyses demonstrated that SNA was significantly greater in individuals without OI compared to those with OI (MD = 2.11; 95% CI: 0.24 to 3.98; $I^2 = 0\%$) (Figure 5) and no difference regarding SNB was observed between individuals with OI and those without OI (MD = -0.50; 95% CI: -2.21 to 1.21, $I^2 = 0\%$) (Figure 6). The fixed-effects model was used in both analyses.

One subgroup analysis demonstrated that no significant difference between individuals with and without OI was observed for open bite (MD = 0.98; 95% CI: -0.29 to 2.25; $I^2 = 75.0\%$). The random-effects model was used (Figure 7).

Strength of the evidence assessment

Based on the GRADE evaluation, the strength of the evidence was classified as "very low" for the meta-analyses through which Angle Class III malocclusion, anterior crossbite and open bite were assessed. For the meta-analyses through which the angle ANB, angle SNA and angle SNB was evaluated, the strength of the evidence was classified as "low" (Supplementary File 5).

DISCUSSION

OI is a rare genetic disease with no cure. Treatment of affected individuals aims to improve function, reduce bone deformities and improve quality of life. The identification of the occlusal characteristics of children and adolescents with OI enables one to evaluate craniofacial growth and development as well as to plan preventive, interceptive or corrective treatment for malocclusion. Although studies reporting the prevalence of malocclusion and the occlusal characteristics of individuals with OI exist, no previous systematic review and meta-analysis on this topic is found in the literature. Health interventions and measures for the promotion of oral health care should be based on scholarly material, in which a large body of evidence is pooled (Carrasco-Labra, Brignardello-Petersen, Glick, Guyatt & Azarpazhooh, 2015; Nainar et al., 2017).

Using different methods for the diagnosis of malocclusion, the six studies included in the present systematic review and meta-analysis demonstrated that the prevalence of malocclusion is higher among individuals with OI (Chang, Lin & Hsu, 2007; Jensen & Lund, 1997; Nguyen et al., 2017; Rizkallah et al., 2013; Stenvik, Larheim & Storhaug, 1985; Waltimo-Sirén et al., 2005). This finding may be explained by the mutations in genes that regulate the synthesis of type I and II collagen, impairing bone development and, consequently, contributing to the emergence of occlusal problems, stemming from skeletal discrepancies (Hube, 2007; Valadares et al., 2014). Altered collagen production is likely associated with the severity of craniofacial deformities in this population. Thus, craniofacial growth and malocclusion occurrence may vary depending on the severity of the disease.

Despite the low level of evidence, meta-analyses revealed that individuals with OI were more likely to have Class III malocclusion and had a smaller measure of the ANB and SNA angle compared to individuals without OI. **Individuals with OI have a hypoplastic and retracted maxilla in relation to the skull base** (Bendixen et al., 2018; Chetty, Roberts, Stephen & Beighton, 2018; Jabbour et al., 2018; Retrouvey et al., 2018; Schwartz & Tsipouras, 1984). **The anatomy of the maxilla and the more posterior position of this bone in relation to the skull base are responsible for the skeletal Class III relationship.** Corroborating the findings of the meta-analyses, genetic sequencing studies of individuals with class III malocclusion show a relationship between mandibular prognathism and changes in the genes that encode collagen (Singh, 1999). It is also common for individuals with OI to have reduced linear vertical measurements of the face (S-GO, N-Me, A-Me) and loss of the vertical dimension of occlusion (Chang, Lin & Hsu, 2007; Waltimo-Sirén et al., 2005; Retrouvey et al., 2018; Schwartz & Tsipouras, 1984). These characteristics can favor a pattern of mandibular growth in a counterclockwise direction to compensate for the reduced lower anterior facial height (Reznikov et al., 2019). These craniofacial

manifestations may increase the chance of this group of individuals to present a greater mandibular prognathism when compared to individuals without OI.

The subgroup analysis demonstrating that SNA was significantly greater in individuals without OI compared to those with OI indicated that the main component of the Class III malocclusion in individuals with OI results from maxilla retrognathism. The retrognathism of the maxilla may be explained by the premature fusion of facial sutures, impairing intramembranous ossification and affecting the adequate growth of this bone (Waltimo-Sirén et al., 2005). Another explanation is the impairment of surface bone remodeling and the deficiency of the anterior growth of the cranial base (Chang, Lin & Hsu, 2007; Schwartz & Tsipouras, 1984; Waltimo-Sirén et al., 2005). The failure in both processes precludes the downward and forward translation of the maxilla (Singh, 1999).

The results presented herein also revealed a greater measurement of mandibular overjet (anterior crossbite) in individuals with OI compared to those without OI. This may be associated with the Class III malocclusion (Doraczynska-Kowalik, Nelke, Pawlak, Sasiadek & Gerber, 2017). The disharmony in bone growth of the maxilla and the mandible may exacerbate the anterior crossbite (O'Connell & Marini, 1999; Okawa et al., 2017; Retrouvey et al., 2018). With a small or inadequate sagittal relation between the maxilla and mandible, the maxillary incisors present themselves with a lingual position in relation to the mandibular anterior teeth, causing anterior crossbite.

The severity of class III malocclusion in individuals with OI may be greater when compared to individuals without OI. Therefore, if no intervention is set in place when the individual is still growing, the chances of the necessity of orthodontic treatment combined with orthognathic surgery for malocclusion correction in adulthood are very much high (Kindelan et al., 2003, Friedrich, Scheuer & Hölzje, 2019). To avoid the development of more severe occlusal discrepancies as children and adolescents with OI grow, it is essential for the health care team to be attentive to the orofacial characteristics of the individual. It is also important for health practitioners to provide parents/caregivers with useful information on preventive measures and counseling on orthodontic treatment. The present findings can assist oral health providers with regards to the occlusal abnormalities that can affect individuals with OI. Early orthodontic intervention could avoid the need for more complex treatments for the correction of sagittal abnormalities in the relationship between maxilla and mandibula. Orthodontics can contribute considerably to improve the quality of life of affected individuals (in particular children and adolescents) with OI (Guo, Berkshire, Fulton & Hermanson, 2017; Schopf, 2003).

The six studies included in the present systematic review and meta-analysis presented issues regarding to methodological characteristics. The major methodological flaw was the absence of representativeness of the cases. No included study described the calculation of the sample size (Chang, Lin & Hsu, 2007; Jensen & Lund, 1997; Nguyen et al., 2017; Rizkallah et al., 2013; Stenvik, Larheim & Storhaug, 1985; Waltimo-Sirén et al., 2005). The methodological quality was also impaired in terms of the selection of the control groups. Stenvik, Larheim & Storhaug (1985) did not select a control group

from the same population as the case group. Another study selected the control group in an orthodontic clinic (Rizkallah et al., 2013). Moreover, during the comparability between groups, the matching of individuals with OI and controls without OI for the variables sex and age was only reported in two studies (Rizkallah et al., 2013; Waltimo-Sirén et al., 2005). **One study reported pairing only by age (Nguyen et al., 2017). Multivariate analysis was performed in only one selected study (Nguyen et al., 2017). Two studies did not report the examiner's calibration process for evaluating malocclusion (Jensen & Lund, 1997; Waltimo-Sirén et al., 2005). No study clearly indicates that the assessment of oral and cephalometric conditions was performed by a specialist.**

The bibliographic search performed for this systematic review and meta-analysis enabled one to have a broad investigation of publications in which individuals with and without OI were compared with regards to the occurrence of malocclusion. However, methodological differences regarding the diagnosis of malocclusion were found among studies, which precluded the incorporation of all included articles in the meta-analysis. As a result, subgroup analyses were performed with studies using similar parameters for the diagnosis of malocclusion (Sun, Briel, Walter & Guyatt, 2010). Another likely limitation refers to the different types of indices used for clinical detection of malocclusion, which may have a significant effect on the prevalence of malocclusion. The present findings underscore the importance of further studies with representative samples and the appropriate control of possible confounding factors. Such adjustments in the methods are necessary to investigate whether the association between malocclusion and OI may be influenced by other individual factors.

CONCLUSION

Angle Class III malocclusion and anterior crossbite, due to maxillary retrognathia and/or hypoplasia, occur at higher rates in OI individuals compared to those without OI.

Compliance with Ethical Standards

Conflict of interest

All authors declare that they have no conflict of interest.

Funding

This study was funded in part by the Brazilian fostering agencies Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) [National Council of Scientific and Technological Development] (404710/2018-2 and 310797/2019-5), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES [Coordination for the Advancement of Higher Education Personnel]) – (Finance Code 001), Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG [State of Minas Gerais Research Foundation]), Pró-Reitoria de Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (PRPq/UFMG [Dean's Office for Research Projects of the Federal University of Minas Gerais]) and Lucas Guimarães Abreu is a research fellow at CNPq.

Ethical approval

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

Informed consent

For this type of study, formal consent is not required.

REFERENCES

- Alharbi, S. A. (2016). A Systematic overview of Osteogenesis Imperfecta. *Molecular Biology*, 5, 1-9. doi: 10.4172/2168-9547.1000150.
- Andersson, K., Dahllöf, G., Lindahl, K., Kindmark, A., Grigelioniene, G., Åström, E. & Malmgren, B. (2017). Mutations in COL1A1 and COL1A2 and dental aberrations in children and adolescents with osteogenesis imperfecta - A retrospective cohort study. *Plos One*, 12, 5. doi: 10.1371/journal.pone.0176466 M.
- Bendixen, K. H., Gjørup, H., Baad-Hansen, L., Dahl, H. J., Harsløf, T., Schmidt, M. H., Langdahl, B. L. & Haubek, D. (2018). Temporomandibular disorders and psychosocial status in osteogenesis imperfecta - a cross-sectional study. *BMC Oral Health*, 18, 35. doi: 10.1186/s12903-018-0497-3.
- Carrasco-Labra, A., Brignardello-Petersen, R., Glick, M., Guyatt, G. H. & Azarpazhooh, A. (2015). A practical approach to evidence-based dentistry: VI: How to use a systematic review. *Journal American Dental Association*, 146 (4), 255-265. doi: 10.1016/j.adaj.2015.01.025.
- Chalmers, I., Hedges, L. V., & Cooper, H. (2002). A Brief History of Research Synthesis. *Evaluation & the Health Professions*, 25(1), 12–37. doi:10.1177/0163278702025001003
- Chang, P. C., Lin, S. Y. & Hsu, K. H. (2007). The craniofacial characteristics of osteogenesis imperfecta patients. *European Journal of Orthodontics*, 29 (3), 232-237. doi: 10.1038/bdjopen.2017.21.
- Chetty, M., Roberts, T. S., Stephen, L. & Beighton P. (2017). Craniofacial manifestations in osteogenesis imperfecta type III in South Africa. *British Dental Journal Open*, 3, 17021. doi: 10.1038/bdjopen.2017.21.
- Cunningham, S. J. & Hunt, N. P. (2001). Quality of life and its importance in orthodontics. *Journal of Orthodontics*, 28, 152-158. doi:10.1093/ortho/28.2.152.
- DeGuzman, L., Bahiraei, D., Vig, K. W., Vig, P. S., Weyant, R. J. & O'Brien, K. (1995). The validation of the Peer Assessment Rating index for malocclusion severity and treatment difficulty. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 107 (2), 172-176. doi: 10.1016/s0889-5406(95)70133-8.
- Doraczynska-Kowalik, A., Nelke, K. H., Pawlak, W., Sasiadek, M. M. & Gerber, H. (2017). Genetic Factors Involved in Mandibular Prognathism. *The Journal of Craniofacial Surgery*. 28, 5. doi: 10.1097/SCS.0000000000003627.
- Friedrich, R. E., Scheuer, H. A., Höltje, W. (2019). The effect of bisphosphonate medication on orthodontics and orthognathic surgery in patients with osteogenesis imperfecta. *GMS Interdiscip Plast Reconstr Surg DGPW*. 8, Doc06. doi:10.3205/iprs000132.
- Guo, R., Berkshire, S. D., Fulton, L. V., Hermanson, P. M. (2017). Use of evidence-based management in healthcare administration decision-making. *Leadership in Health Services*, 30 (3), 330-342. doi: 10.1108/LHS-07-2016-0033.
- Guyatt, G.H., Oxman, A.D., Vist, G.E., Kunz, R., Falck-Ytter, Y., Alonso-Coello, P. & Schünemann H. J. (2008). GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *British Medical Journal*, 26, 924-926. doi: 10.1136/bmj.39489.470347.AD.
- Haddaway, N. R., Collins, A. M., Coughlin, D. & Kirk, S. (2015). The Role of Google Scholar in Evidence Reviews and Its Applicability to Grey Literature Searching. *Plos One*, 10, 9. doi: 10.1371/journal.pone.0138237
- Higgins, J. P., Thompson, S. G., Deeks, J.J. & Altman, D. G. (2003). Measuring inconsistency in meta-analyses. *British Medical Journal*, 327 (7414), 557-560. doi: 10.1136/bmj.327.7414.557.
- Huber, M. A. (2007). Osteogenesis imperfecta. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 103 (3), 314-320. doi: 10.1016/j.tripleo.2006.10.003.

- Ierardo, G., Calcagnile, F., Luzzi, V., Ladniak, B., Bossu, M., Celli, M., ... Polimeni, A. (2015). Osteogenesis imperfecta and rapid maxillary expansion: Report of 3 patients. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 148(1), 130–137. doi: 10.1016/j.ajodo.2015.01.029
- Jabbour, Z., Al-Khateeb, A., Eimar, H., Retrouvey, J. M., Rizkallah, J., Glorieux, F. H., Rauch, F. & Tamimi, F. (2018) Genotype and malocclusion in patients with osteogenesis imperfecta. *Orthodontics and Craniofacial Research*, 21 (2), 71-77. doi: 10.1111/ocr.12218.
- Jensen, B. L. & Lund, A. M. (1997). Osteogenesis imperfecta: Clinica, cephalometric, and biochemical investigations of OI type I, III e IV. *Journal of Craniofacial Genetics and Developmental Biology*, 17 (3), 121-132.
- Kaieda, A. K., Bulgareli, J. V., Cunha, I. P. D., Vedovello, S. A. S., Guerra, L. M., Ambrosano, G. M. B., ... Cortellazzi, K. L. (2019). Malocclusion and dental appearance in underprivileged Brazilian adolescents. *Brazilian Oral Research*, 33. doi: 10.1590/1807-3107bor-2019.vol33.0014.
- Kindelan, J., Tobin, M., Roberts-Harry, D. & Loukota R. A. (2003). Orthodontic and orthognathic management of a patient with osteogenesis imperfecta and dentinogenesis imperfecta: a case report. *Journal of Orthodontics*, 30 (4), 291-296. doi: 10.1093/ortho/30.4.291.
- Kragt, L., Dharmo, B., Wolvius, E. B., Ongkosuwito, E. M. (2016). The impact of malocclusions on oral health-related quality of life in children-a systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Investigation*, 20 (8), 1881-1894. doi: 10.1007/s00784-015-1681-3.
- Malmgren, B., Andersson, K., Lindahl, K., Kindmark, A., Grigelioniene, G., Zachariadis, V. ... Åström, E. (2017). Tooth agenesis in osteogenesis imperfecta related to mutations in the collagen type I genes. *Oral Diseases*, 23 (1), 42-49. doi: 10.1111/odi.12568.
- Malmgren, B. & Norgren, S. (2002). Dental aberrations in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *Acta Odontologica Scandinavica*, 60 (2), 65-71. doi: 10.1080/000163502753509446.
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J. & Altman, D. G. (2009). PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Plos Medicine*, 6, 7. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097.
- Nainar, S. M. H. Evidence-based dental care: Perspective on levels of evidence. (2017). *Pediatric Dentistry*, 39 (4), 273-277.
- Nguyen, M. S., Binh, H.D., Nguyen, K. M., Maasalu, K., Köks, S., Märtson, A., ... Jagomägi, T. (2017). Occlusal features and need for orthodontic treatment in persons with osteogenesis imperfecta. *Clinical and Experimental Dental Research*, 3 (1), 19-24. doi: 10.1002/cre2.53.
- O'Connell, A. C., & Marini, J. C. (1999). Evaluation of oral problems in an osteogenesis imperfecta population. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 87, 189-196. doi: 10.1016/s1079-2104(99)70272-6.
- OIFE. Osteogenesis Imperfecta Federation Europe. <http://www.oife.org/index.php/EN>. Accessed 24 Jan 2019.
- Okawa, R., Kubota, T., Kitaoka, T., Kokomoto, K., Ozono, K. & Nakano, K. (2017). Oral manifestations of Japanese patients with osteogenesis imperfecta. *Pediatric Dental Journal*, 27 (2), 73-78. doi: 10.1016/j.pdj.2017.02.001.
- Prince, S. E., & Simpson, M. T. (2000). Osteogenesis Imperfecta. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 38(4), 399–400.
- Rauch, F. & Glorieux, F. H. (2004). Osteogenesis imperfecta. *Lancet*, 363, 1377-1385. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16051-0.
- Retrouvey, J. M., Taqi, D., Tamimi, F., Dagdeviren, D., Glorieux, F. H., Lee B., ... Sutton, V. R. (2018). Oro-dental and cranio-facial characteristics of osteogenesis imperfecta type V. *European Journal of Medical Genetics*, 62 (12), 103606. doi: 10.1016/j.ejmg.2018.12.011.
- Reznikov, N., Dagdeviren, D., Tamimi, F., Glorieux, F., Rauch, F. & Retrouvey, J. M. (2019). Cone-Beam Computed Tomography of Osteogenesis Imperfecta Types III and IV: Three-Dimensional Evaluation of Craniofacial Features and Upper Airways. *Journal of Bone and Mineral Research Plus*, 3, 6. doi: 10.1002/jbm4.10124.

- Richmond, S., Shaw, W. C., O'Brien, K. D., Buchanan, I. B., Jones, R., Stephens, C. D., ... Andrews, M. (1992). The development of the PAR Index (Peer Assessment Rating): reliability and validity. *European Journal of Orthodontics*, 14 (2), 125-139. doi: 10.1093/ejo/14.2.125.
- Rizkallah, J., Schwartz, S., Rauch, F., Glorieux, F., Vu, D. D., Muller, K., Retrouvey, J. M. (2013). Evaluation of the severity of malocclusions in children affected by osteogenesis imperfecta with the peer assessment rating and discrepancy indexes. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 143 (3), 336-341. doi: 10.1016/j.ajodo.2012.10.016.
- Schopf, P. (2003). Indication for and frequency of early orthodontic therapy or interceptive measures. *Journal of Orofacial Orthopedics*, 64 (3), 186-200. doi: 10.1007/s00056-003-0234-6.
- Schwartz, S. & Tsiouras, P. (1984). Oral findings in osteogenesis imperfecta. *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology*, 57 (2), 161-167. doi: 10.1016/0030-4220(84)90206-8.
- Singh, G. D. (1999). Morphologic determinants in the etiology of class III malocclusions: a review. *Clinical Anatomy*, 12 (5), 382-405. doi: 10.1002/(SICI)1098-2353(1999)12:5<382::AID-CA9>3.0.CO;2-0.
- Sillence, D. O., Senn, A., & Danks, D. M. (1979). Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *Journal of Medical Genetics*, 16(2), 101-116.
- Stenvik, A., Larheim, T. A. & Storhaug, K. (1985). Incisor and jaw relationship in 27 persons with osteogenesis imperfecta. *Scandinavian Journal of Dental Research*, 93 (1), 56-60. doi: 10.1111/j.1600-0722.1985.tb01309.x.
- Sun, L., Wong, H. M. & McGrath, C. P. (2017). Relationship between the severity of malocclusion and oral health related quality of life: A systematic review and meta-analysis. *Oral Health & Preventive Dentistry*, 15 (6), 503-517. doi: 10.3290/j.ohpd.a38994.
- Sun, X., Briel, M., Walter, S. D & Guyatt, G. H. (2010). Is a subgroup effect believable? Updating criteria to evaluate the credibility of subgroup analyses. *British Medical Journal*, 340. doi: 10.1136/bmj.c117.
- Valadares, E. R., Carneiro, T. B., Santos, P. M., Oliveira, A. C & Zabel, B. (2014). What is new in genetics and osteogenesis imperfecta classification? *Jornal de Pediatria*, 90 (6), 536-541. doi: 10.1016/j.jped.2014.05.003.
- Van Dijk, F. S. & Sillence, D. O. (2014). Osteogenesis Imperfecta: Clinical Diagnosis, Nomenclature and Severity Assessment. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 164A (6), 1470-1481. doi: 10.1002/ajmg.a.36545.
- Vanz, A. P., Van de Sande, L. J., Pinheiro, B., Zambrano, M., Brizola, E., Rocha, N. S., ... Félix, T. M. (2018). Health-related quality of life of children and adolescents with osteogenesis imperfecta: a cross-sectional study using PedsQL™. *BioMed Central Pediatrics*, 18 (1), 95. doi: 10.1186/s12887-018-1077-z.
- Waltimo-Sirén, J., Kolkka, M., Pynnönen, S., Kuurila, K., Kaitila, I. & Kovero, O. (2005). Craniofacial Features in Osteogenesis Imperfecta: A Cephalometric Study. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 133A (2), 142-150. doi: 10.1002/ajmg.a.30523.
- Wells, G. A., Shea, B., O'Connell, D, Peterson, J., Welch, V., Losos, M., Tugwell, P (2019). The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp. Accessed 18 Abr 2019.

Figure 1 PRISMA diagram showing the process of study selection in the systematic review.

Figure 2 Forest plot of meta-analysis for the studies evaluating Angle Class III malocclusion in individuals with and without OI.

Figure 3 Forest plot of meta-analysis for the studies evaluating anterior crossbite in individuals with and without OI.

Figure 4 Forest plot of meta-analysis for the studies evaluating ANB angle in individuals with and without OI.

Figure 5 Forest plot of meta-analysis for the studies evaluating SNA angle in individuals with and without OI.

Figure 6 Forest plot of meta-analysis for the studies evaluating SNB angle in individuals with and without OI.

Figure 7 Forest plot of meta-analysis for the studies evaluating open bite in individuals with and without OI.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao estudarmos as características dos indivíduos com OI, podemos constatar a real necessidade de um cuidado multidisciplinar e integral. A integração médica e odontológica precisa ser fortalecida, o que resultará em um trabalho constante para o aprimoramento do acompanhamento dos cuidados oferecidos aos indivíduos com OI.

Mesmo a má oclusão podendo comprometer a qualidade de vida desses indivíduos, causando dor e desconforto, o cuidado odontológico em muitas das vezes fica em segundo plano em relação aos demais cuidados relacionados à saúde geral. Geralmente, indivíduos com OI possuem uma rotina constante de consultas médicas e internações. A área odontológica deve estar preparada para acolher e suprir as demandas dessa parcela da população, por meio de uma abordagem diferenciada, é necessário o conhecimento das alterações bucais e sistêmicas e sobre o correto manejo do indivíduo considerando suas limitações.

O acesso ao serviço de saúde bucal para a população com doenças raras precisa ser fortalecido. Indivíduos com essas alterações ainda não possuem os mesmos cuidados relacionados saúde bucal em comparação com a população geral. Frequentemente, indivíduos com doenças genéticas raras, como a OI, priorizam a saúde geral, possuem características peculiares, e déficit de informação tanto da equipe odontológica quanto dos cuidadores, esses fatores se tornam dificultadores de acesso aos serviços de saúde bucal. Outra significativa barreira enfrentada no acesso aos serviços de saúde bucal é a ausência de políticas públicas. Dessa forma, estudos que apontam a necessidade de cuidado odontológico desses indivíduos contribui na mudança dessa realidade desanimadora e que carece de mudança.

As análises radiográficas aqui apresentadas devem ser encorajadas no meio dos profissionais de saúde bucal, enaltecendo a relevância da Odontologia da equipe multiprofissional envolvida no cuidado de indivíduos com OI. Dessa forma, estudos sobre análise da remodelação óssea, por meio de exames radiográficos empregados na prática clínica odontológica, proporcionará o aprimoramento dos protocolos e diretrizes terapêuticas de indivíduos com OI nos serviços de saúde pública. Nessa perspectiva, gera-se um ponto de reflexão para o suprimento das inconsistências das políticas públicas direcionadas a essa parcela da população que

tende a desconsiderar o cuidado odontológico em suas prioridades. A Odontologia deve estar preparada para ingressar e dialogar com toda equipe multiprofissional, visando um olhar mais integral e humanizado aos indivíduos com OI e seus familiares/cuidadores.

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.

AL-DAM, A. *et al.* Mandibular cortical shape index in non-standardised panoramic radiographs for identifying patients with osteoporosis as defined by the German Osteology Organization. **J Craniomaxillofac Surg**, v.41, n. 7, 2013.

ALHARBI, S. A. A systematic Overview pf Osteogenesis Imperfecta. **Mol Biol**, v.4, n. 150, 2015.

ALHAMMADI, M. S. Global distribution of malocclusion traits: A systematic review. **Dental Press J Orthod**, v.23, n.6, p. 40.e1–40.e10, 2018.

ALMAN, A. C. *et al.* Diagnostic capabilities of fractal dimension and mandibular cortical width to identify men and women with decreased bone mineral density. **Osteoporos Int**, v. 23, p. 1631–1636, 2012.

ANDERSSON, K. *et al.* Mutations in COL1A1 and COL1A and dental aberrations in children and adolescents with osteogenesis imperfecta - A retrospective cohort study. **PLoS One**, v.12, n.5, p.e0176466, 2017.

ANGLE, E. H. Classification of malocclusion. **Dent Cosmos**, v.41, p.248-264, 1899.

APOLINÁRIO, A. C. *et al.* Dental panoramic indices and fractal dimension measurements in osteogenesis imperfecta children under pamidronate treatment. **Dentomaxillofac Radiol**, v. 45, n.4, p.20150400, 2016.

APOLINÁRIO, A. C. *et al.* Pamidronate affects the mandibular cortex of children with osteogenesis imperfecta. **J Dent Res**, v.94, n.3, p.95-102, 2015.

ARPONEN, H.; MÄKITIE, O.; WALTIMO-SIRÉN, J. Association between joint hypermobility, scoliosis, and cranial base anomalies in paediatric Osteogenesis imperfecta patients: a retrospective cross-sectional study. **BMC Musculoskelet Disord**, v.14, n.428, Dec. 2014

ARSAN, B. *et al.* Assessment of the trabecular structure of mandibular condyles in patients with temporomandibular disorders using fractal analysis. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol**, v.123, p.382-391, 2017.

BACHRACH, L. K.; WARD, L. M. Clinical Review 1: Bisphosphonate Use in Childhood Osteoporosis. **J Clin Endocrinol Metab**, v.94, n.2, p.400-409, 2009.

BALJET, B. Aspects of the history of Osteogenesis Imperfecta (Vrolik's syndrome). **Ann Anat**. v. 184, p. 1-7, 2002.

BARRON, M. J. *et al.* Hereditary dentine disorders: dentinogenesis imperfecta and dentine dysplasia. **Orphanet J Rare Dis**, v.3, n.31, 2008.

BAYRAK, S *et al.* Evaluation of osseous changes in dental panoramic radiography of thalassemia patients using mandibular indexes and fractal size analysis. **Oral Radiol**, v. 36, n.1, p.18-24, 2020.

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.

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.

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.

BIRIA, M. Dentinogenesis imperfecta associated with osteogenesis imperfecta. **Dent Res J (Isfahan)**, v.9, n.2, p.489-494, 2012.

BOYCE, A. M.; TOSI, L. L.; PAUL, S. M. Bisphosphonate treatment for children with disabling conditions. **PM R**. v.6, v.5, p.427-436, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria no 2305/2001, 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. Diário Oficial da União. 20 dez 2001.

_____. Ministério da Saúde. Portaria nº 1306, de 22 de novembro de 2013. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteogênese Imperfeita. Brasília, 2013. Disponível em: <<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/fevereiro/07/pcdt-osteogeneseimperfeita-2013.pdf>>. Acesso: 26 Abril, 2018.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Coordenação Geral de Média e Alta Complexidade. Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde – SUS / Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Coordenação Geral de Média e Alta Complexidade. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

BYERS, P.H.; STEINER, R.D. Osteogenesis imperfecta. **Annu Rev Med**, v.43, p.269-282, 1992.

CALCIOLARI, E. *et al.* Panoramic measures for oral bone mass in detecting osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. **J Dent Res**, v.94, n.3, p.17-27, 2015.

CAMARGO, A. J. *et al.* Diagnostic performance of fractal dimension and radiomorphometric indices from digital panoramic radiographs for screening low bone mineral density. **Braz. J. Oral Sci**, v.15, p.131-136, 2016.

CARRASCO-LABRA, A *et al.* A practical approach to evidence-based dentistry: VI: How to use a systematic review. **The Journal of the American Dental Association**, v.146, n. 4, p.255-265.e1, 2015.

CASTRO, J. G. K. *et al.* A new cone-beam computed tomography-driven index for osteoporosis prediction. **Clin Oral Investig**, v.24, n.9, p. 3193-3202, 2020.

CHALMERS, I. *et al.* A Brief History of Research Synthesis. **Evaluation & the Health Professions**, v.25, n.1, p.12–37, 2002.

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

CHETTY, M. *et al.* Dental implications of bisphosphonate therapy in osteogenesis imperfecta. **S Afr dent j**, v.72, n.9, p.424-428, 2017.

CHETTY, M.; ROOMANEY, I. A.; BEIGHTON, P. The evolution of the nosology of osteogenesis imperfecta. **Clin Genet**, v. 99, n. 1, p.42-52, 2021.

CHO, T. J. *et al.* Management of Osteogenesis Imperfecta: A Multidisciplinary Comprehensive Approach. **Clin Orthop Surg**, v.12, n. 4, p. 417-429, 2020.

COHEN, J. **Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences** (2nd ed.). Hillsdale, NJ: Lawrence, 1998.

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

COSTA, F. W, *et al.* Clinical aspects, imaging features, and considerations on bisphosphonate-related osteonecrosis risk in a pediatric patient with Osteogenesis Imperfecta. **Case Rep Dent**, n. 384292, 2014.

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

DAHLBERG, G. Statistical methods for medical and biological students. London: George Allen and Unwin. p.122-132, 1940.

DEBOSSAN, S. A. T.; DUDA D. T.; PRADO, H. V.; RABELLO, F.; ABREU, M. H. N. G.; BORGES-OLIVEIRA, A. C. Access to oral healthcare services for individuals with rare genetic diseases affecting skeletal development. **Spec Care Dentist**. 2021;1–9. <https://doi.org/10.1111/scd.12639>.

DEGUCHI, M. *et al.* Current Overview of Osteogenesis Imperfecta. **Medicina (Kaunas)**, v. 57, n. 5, 2021.

DEGUZMAN, L. *et al.* The validation of the Peer Assessment Rating index for malocclusion severity and treatment difficulty. **American Journal of Orthodontics Dentofacial Orthopedics**, v. 107, n. 2, p. 172-176,1995.

DORACZYNSKA-KOWALIK, A. *et al.* Genetic Factors Involved in Mandibular Prognathism. **Journal of Craniofacial Surgery**, 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.

ERDOGAN, O. *et al.* Dental and radiographic findings as predictors of osteoporosis in postmenopausal women. **Geriatr Gerontol Int**, v.9 n.2, p.155-164, 2009.

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

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, L.; *et al.* Clinical research challenges in rare genetic diseases in Brazil. **Genet Mol Biol**, 2019, v.42, supl. 1, p. 305-311, 2019.

GORLIN, R. J.; COHEN, M. M.; HENNEKAM, R. C. M. Syndromes affecting bone: the osteogenesis imperfectas. In: **Syndromes of the head and neck**, 2001, p.178-91.

GRAY, P. H. K. A case of Osteogenese Imperfeita, associated with dentinogenesis imperfecta, dating from antiquity. **Clin. Radiol**, v. 20, p. 106-108, 1969.

GUO, L.; FENG, Y.; GUO, H. G.; LIU, B. W.; ZHANG, Y. Consequences of orthodontic treatment in malocclusion patients clinical and microbial effects in adults and children. **BMC Oral Health**, v.16, n. 1, p.112, 2016.

GUO, R. *et al.* Use of evidence-based management in healthcare administration decision-making. **Leadership in Health Services**, v. 30, n. 3, p. 330-342, 2017.

GUYATT, G.H. *et al.* GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. **British Medical Journal**. v. 336, n. 7650, p. 924-926, 2008.

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.

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.

HIGGINS, J.; GREEN, S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0. The Cochrane Collaboration. 2011

<https://training.cochrane.org/handbook/current>.

HIGGINS, J.P. *et al.* Measuring inconsistency in meta-analyses. **British Medical Journal**, v. 327, n. 7414, p. 557-60, 2003.

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

HUSTED, J. A. *et al.* Methods for assessing responsiveness: a critical review and recommendations. **J Clin Epidemiol**, v.53, n.5, p. 459-468, 2000.

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.

Instituto Brasileiro de Geociências e Estatística-IBGE, Indicadores sócio demográficos e de saúde no Brasil, 2009. Disponível em <<https://www.ibge.gov.br/estatisticasnovoportal/sociais/saude/9336-indicadores-sociodemograficos-e-de-saude-nobrasil.html>>. Acesso: 26 Abril 2018.

ISSHIKI, Y. Morphological studies on osteogenesis imperfecta, especially in teeth, dental arch and facial cranium. **Bull Tokyo Dent Coll**, v. 7, n. 1, p. 31-49, 1966.

JABBOUR, Z. *et al.* Genotype and malocclusion in patients with osteogenesis imperfecta. **Orthodontics & Craniofacial research**, v. 21, n. 2, p. 71-77, 2018.

JENSEN, B. L.; LUND, A. M. Osteogenesis imperfecta: Clinica, cephalometric, and biochemical investigations of OI type I, III e IV. **Journal of craniofacial genetics and developmental biology**, v. 17, n. 3, p. 121-132, 1997.

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. **Brazilian oral research**, v.33, 2019.

KATO, C. N. A. O., *et al.* Mandibular radiomorphometric parameters of women with cemento-osseous dysplasia. **Dentomaxillofac Radiol**, v.48, n. 20190359, 2019.

KATO, C. N. A. O., *et al.* Use of fractal analysis in dental images: a systematic review. **Dentomaxillofac Radiol**, v.49, n.2, p. 20180457, 2020.

KAVITHA, M. S.; PARK, S-Y.; HEO, M-S.; CHIEN, S-I. Distributional variations in the quantitative cortical and trabecular bone radiographic measurements of mandible, between male and female populations of Korea, and its utilization. **PLoS One**, v.11, n. e0167992, 2016.

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.

KLEMETTI, E., KOLMAKOV, S.; KRÖGER, H. Pantomography in assessment of the osteoporosis risk group. **Scand J Dent Res**, v.102, n.1, p.68-72,1994.

KRAGT, L. *et al.* The impact of malocclusions on oral health-related quality of life in children-a systematic review and meta-analysis. **Clinical oral investigations**, 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.

KRUGH, M.; LANGAKER, M. D. Dual Energy X-ray Absorptiometry. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021. Bookshelf ID: NBK519042

KURŞUN-ÇAKMAK, E. Ş.; BAYRAK S. Comparison of fractal dimension analysis and panoramic-based radiomorphometric indices in the assessment of mandibular bone changes in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol**, v. 126, p. 284-191, 2018.

LIMA, M. A.; HOROVITZ, D. D. Contradições das políticas públicas voltadas para doenças raras: o exemplo do Programa de Tratamento da Osteogênese Imperfeita no SUS. **Cien Saude Colet**, v.19, n.2, p.475-80, 2014.

LEITE, F. A. *et al.* Relationships between mandibular cortical indexes, bone mineral density, and osteoporotic fractures in Brazilian men over 60 years old. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v.112, n.5, p. 648-656, 2011.

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.

LOMBARDO, G. *et al.* Worldwide prevalence of malocclusion in the different stages of dentition: A systematic review and meta-analysis. **Eur J Paediatr Dent**, v.21, n.2, p.115-122, 2020.

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

LOTWALA, R. B. *et al.* Bisphosphonates as a risk factor for adverse orthodontic outcomes: a retrospective cohort study. **American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics**, v. 142, n. 5, p. 625-634. e3, 2012.

MAGAT, G.; SENER, S. O. Evaluation of trabecular pattern of mandible using fractal dimension, bone area fraction, and gray scale value: comparison of cone-beam computed tomography and panoramic radiography. **Oral Radiol**, 2018. doi: 10.1007/s11282-018-0316-1.

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

MAROM, R.; RABENHORST, B. M.; MORELLO, R. Osteogenesis imperfecta: an update on clinical features and therapies. **Eur J Endocrinol**, v.183, n. 4, p.95-106, 2020.

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

MESSINEO, D. *et al.* New 3D Cone Beam CT Imaging Parameters to Assist the Dentist in Treating Patients with Osteogenesis Imperfecta. **Healthcare (Basel)**, v. 8, n. 4, 2020.

MOHER, D. *et al.* Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement, **Int JSurg**, v.8, n.5, p. 336-341, 2010.

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

NAINAR, S. M. H. Evidence-based dental care: Perspective on levels of evidence. **Pediatric dentistry**, v. 39, n. 4, p. 273

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

NORMAN, G. R.; SLOAN, J. A.; WYRWICK, K. W. Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. **Med Care**, n.41, p.582-592, 2003.

NOJIMA, L.I.; GONÇALVES, M.C. Classificação de angle, simon e lischer. Disponível em: <<http://odontogeral.kit.net/classificacaoanglesimon.html>>. Acesso em: 04 abr. 2021.

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**, n. 87, p.189-196, 1999.

OGAWA, K. Associação brasileira de osteogenesis imperfecta. ABOI, 2013. Disponível em: <http://www.senado.leg.br/comissoes/CE/AP/AP20130424_KatiaOgawa.pdf>. Acesso em: 04 abr. 2021.

OIFE. Osteogenesis Imperfecta Federation Europe.
<http://www.oife.org/index.php/EN>. Acesso: 24 Jan 2019.

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.

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

PANTOJA, Q. L. L. *et al.* Pamidronate Therapy Increases Trabecular Bone Complexity of Mandibular Condyles in Individuals with Osteogenesis Imperfecta. **Calcif Tissue Int**, 2021. doi: 10.1007/s00223-021-00915-3.

PRADO, H. V. *et al.* Malocclusion in individuals with osteogenesis imperfecta: A systematic review and meta-analysis. v. 28, n. 2, p. 314-325, 2022. doi: 10.1111/odi.13715.

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. **The Lancet**, v. 363, n. 9418, p. 1377-1385, 2004.

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, p.642-647, 2010.

RETROUVEY, J. M. *et al.* Oro-dental and cranio-facial characteristics of osteogenesis imperfecta type V. **European journal of medical genetics**, v. 62, n. 12, p. 103606, 2019.

REZNIKOV, N. *et al.* Cone-Beam Computed Tomography of Osteogenesis Imperfecta Types III and IV: Three-Dimensional Evaluation of Craniofacial Features and Upper Airways. **JBMR plus**, v. 3, n. 6, p. e10124, 2019.

RICHMOND, S. *et al.* The development of the PAR Index (Peer Assessment Rating): reliability and validity. **European Journal of Orthodontics**, v. 14, n. 2, p.125-139, 1992.

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.

REYES, C. *et al.* Risks and benefits of bisphosphonate therapies. **J Cell Biochem**, v.117, n.1, p.20-28, 2016.

RIJKS, E. B. *et al.* Efficacy and safety of bisphosphonate therapy in children with osteogenesis imperfecta: A systematic review. **Horm Res Paediatr**, v.84, n.1, p.26-42, 2015.

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.43, p.336-341, 2013.

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

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

RYABYKH, S. O. *et al.* Osteogenesis imperfecta: current issues of etiology, pathogenesis, classification (systematic review). **Genij Ortopedii**, v. 27, n. 4, p. 453-460, 2021.

SAEVES, R. *et al.* Oral findings in adults with osteogenesis imperfecta. **Spec Care Dentist**, v.29, n.2, p.102-108, 2009.

SÁNCHEZ, I.; UZCÁTEGUI, G. Fractals in dentistry. **J Dent**, v.39, p. 273-292, 2011.

SANTILI, C. *et al.* Avaliação clínica, radiográfica e laboratorial de pacientes com Osteogênese imperfeita. **Assoc Med Bras**, v. 51, p.214-220, 2005.

SCHOPF, P. Indication for and frequency of early orthodontic therapy or interceptive measures. **Journal of Orofacial Orthopedics/Fortschritte der Kieferorthopädie**, v. 64, n. 3, p. 186-200, 2003.

SGHAIREEN, M. G. et al., Morphometric analysis of panoramic mandibular index, mental index, and antegonial index. **J Int Med Res**, v. 48, n. 3, p.300060520912138, 2020.

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

SINGH, G. D. Morphologic determinants in the etiology of class III malocclusions: a review. **Clinical Anatomy: The Official Journal of the American Association of Clinical Anatomists and the British Association of Clinical Anatomists**, v. 12, n. 5, p. 382-405, 1999.

STENVIK, A.; LARHEIM, T.A.; STORHAUG, K. Incisor and jaw relationship in 27 persons with osteogenesis imperfecta. **European Journal of Oral Sciences**, v. 93, n.1, p. 56-60, 1985.

SUN, X. et al. Is a subgroup effect believable? Updating criteria to evaluate the credibility of subgroup analyses. **British Medical Journal**, v. 340, p. c117, 2010.

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.

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.

TAQI, D. *et al.* Missing and unerupted teeth in osteogenesis imperfecta. **Bone**, v.18, n.150, p.116011, 2021.

TAVARES, K. N. P. *et al.* Predictors factors of low bone mineral density in dental panoramic radiographs. **Osteopor Phys**, v.4, n.1, p.1000170, 2016.

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.

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

VAN DIJK, F. S. *et al.* Osteogenesis Imperfecta: A Review with Clinical Examples. **Mol Syndromol**, n.2, v.1, p.1-20, 2011.

VAN DIJK, F. S.; SILLENCE, D. O. Osteogenesis imperfecta: clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. **Am J Med Genet**, v.164A, n.6, p.1470-1480, 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.

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.

WATTS, N. B. Fundamentals and pitfalls of bone densitometry using dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). **Osteoporos Int**, v.15, v.11, p.847-854, 2004.

WHILE, S. C.; RUDOLPH, D. J. Alterations of the trabecular pattern of the jaws in patients with osteoporosis. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v.88, n.5, p.628-635,1999.

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.

WELLS, G.A. *et al.* The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses, 2015. Disponível em: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp. Acesso em: 18 Abr 2019.

ANEXOS

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

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ANÁLISE RADIOLÓGICA OROFACIAL DE INDIVÍDUOS COM OSTEOGÊNESE IMPERFEITA EM USO DE BIFOSFONATOS

Pesquisador: Ana Cristina Borges de Oliveira

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 02470518.3.0000.5149

Instituição Proponente: PRO REITORIA DE PESQUISA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.224.888

Apresentação do Projeto:

Estudo transversal analítico para avaliar a qualidade e a complexidade óssea mandibular de indivíduos com osteogênese imperfeita (OI) em uso de bisfosfonatos.

Na descrição da metodologia, os dados serão coletados por meio da radiografia panorâmica dos pacientes com OI atendidos na disciplina de graduação "Atenção odontológica para crianças e adolescentes com deficiência" da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais (FO-UFMG), em Belo Horizonte, Brasil. Também serão obtidas informações clínicas do prontuário médicos desses pacientes, que recebem atendimento regular no Setor de Ortopedia do Ambulatório Bias Fortes do Hospital das Clínicas (HC) da UFMG, que é um centro de referência para OI em Minas Gerais. Serão analisadas as radiografias panorâmicas, como rotina de diagnóstico odontológico, presentes no setor de radiologia no período de março de 2014 a dezembro de 2019. A partir dessas radiografias serão testados três índices radiomorfométricos (mental, mandibular cortical e panorâmico mandibular) e dimensões fractais de quatro diferentes sítios: dois em osso cortical e dois em osso trabecular.

Objetivo da Pesquisa:

Segundo o documento PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1198139.pdf:

Objetivo Primário: Avaliar qualidade e a complexidade óssea mandibular de indivíduos com OI em uso de bisfosfonatos.

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 3.224.888

Objetivo Secundário:

- Identificar as características individuais e demográficas dos indivíduos com OI.
- Identificar as características orofaciais da radiografia panorâmica dos indivíduos com OI.
- Analisar a cortical e trabeculado ósseo da radiografia panorâmica dos indivíduos com OI conforme os diferentes tipos de OI.
- Analisar a cortical e trabeculado ósseo da radiografia panorâmica dos indivíduos com OI conforme a idade.
- Analisar a cortical e trabeculado ósseo da radiografia panorâmica dos indivíduos com OI conforme o tempo de tratamento com bisfosfonatos.
- Analisar a cortical e trabeculado ósseo da radiografia panorâmica dos indivíduos com OI conforme a idade desse indivíduo no início do tratamento com bisfosfonatos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Conforme descrito no documento Termo_Consentimento_2019.doc:

"Os possíveis riscos da pesquisa são aqueles considerados mínimos, não acarretando danos físicos ou mentais à você ou ao seu(sua) filho(a). A pesquisa poderá ou não trazer benefícios diretos para você ou para seu(sua) filho(a), mas as informações obtidas por meio desta pesquisa poderão ser importantes para a descoberta de novos tratamentos/técnicas/tecnologia, que possibilitarão diminuir os problemas existentes em relação aos dentes e aos ossos da face dos indivíduos com Osteogênese Imperfeita."

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Um estudo piloto será realizado após a fase de calibração. Nesta etapa serão analisadas cinco radiografias panorâmicas e cinco prontuários de pacientes com OI da FO-UFMG. Esta etapa tem por finalidade avaliar a metodologia. Após a análise desta etapa e dos dados coletados, será iniciado o estudo principal.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Conforme solicitações do Parecer deste Comitê (Número do Parecer: 3.082.608):

- a) Foi desenvolvido um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) para os pais/responsáveis, um termo de assentimento livre e esclarecido para as criança e um TCLE para os indivíduos com Osteogênese Imperfeita com idade a partir de 18 anos (Arquivo incluído).
- b) Foram anexados a Declaração do Setor de Radiologia da FO-UFMG, do Setor de Ortopedia do Hospital das Clínicas da UFMG, e a declaração da Gerência de Ensino e Pesquisa do HC-

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos,6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 3.224.888

UFMG/Ebserh.

Foram analisados os documentos nesta versão:

PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1198139

EBSERH_1.pdf

Termo_Consentimento_2019.doc

z_Autorizacao_Ortopedia_2019.pdf

z_Autorizacao_Radiologia_2019.pdf

Resposta_parecer_2019.doc

Recomendações:

Nos Termos de Consentimento e Assentimento deve-se informar que o Comitê de Ética pode ser contactado para dúvidas de aspecto ético e o pesquisador sobre dúvidas sobre a pesquisa. Informar que uma via do documento será entregue ao participante/responsável.

O TALE não está descrito para as diversas faixas etárias, já que está como um termo único. No entanto, segundo a Resolução CNS 510/2016, é importante que haja o Processo de Consentimento, desta forma, entende-se que, o processo de informação sobre a pesquisa e seus direitos serão transmitidos com uma linguagem mais acessível a cada faixa etária, e assim assegure a autonomia do participante na decisão de participar da pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Confiando que as recomendações serão atendidas pela pesquisadora, sou, S.M.J., favorável à aprovação.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1198139.pdf	08/02/2019 19:13:29		Aceito
Outros	EBSERH_2.jpg	08/02/2019 19:10:27	Ana Cristina Borges de Oliveira	Aceito
Outros	EBSERH_1.pdf	08/02/2019 19:09:32	Ana Cristina Borges de Oliveira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento /	Termo_Consentimento_2019.doc	08/02/2019 18:59:06	Ana Cristina Borges de Oliveira	Aceito

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 3.224.888

Justificativa de Ausência	Termo_Consentimento_2019.doc	08/02/2019 18:59:06	Ana Cristina Borges de Oliveira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	z_Autorizacao_Ortopedia_2019.pdf	08/02/2019 18:58:47	Ana Cristina Borges de Oliveira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	z_Autorizacao_Radiologia_2019.pdf	08/02/2019 18:58:32	Ana Cristina Borges de Oliveira	Aceito
Outros	Resposta_parecer_2019.doc	08/02/2019 18:56:16	Ana Cristina Borges de Oliveira	Aceito
Outros	Parecer_Camara_Depart.pdf	07/11/2018 10:05:05	Ana Cristina Borges de Oliveira	Aceito
Outros	Parecer_Pos_grad.pdf	07/11/2018 09:08:08	Ana Cristina Borges de Oliveira	Aceito
Folha de Rosto	Folha_Rosto_a.pdf	07/11/2018 09:04:46	Ana Cristina Borges de Oliveira	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	18/10/2018 11:21:05	Ana Cristina Borges de Oliveira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Justificativa_Ausencia_TCLE.pdf	18/10/2018 10:21:24	Ana Cristina Borges de Oliveira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_OI.pdf	18/10/2018 09:45:02	Ana Cristina Borges de Oliveira	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 26 de Março de 2019

Assinado por:

**Eliane Cristina de Freitas Rocha
(Coordenador(a))**

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

ANEXO B - Parecer da Gerência de Ensino e Pesquisa do HC-UFMG**EBSERH**
HOSPITAL DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**HC**
UFMG
HOSPITAL DAS CLÍNICAS**UFMG**
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**CARTA DE APROVAÇÃO**

Belo Horizonte, 28 de março de 2019.

PROJETO DE PESQUISA Nº 10/2019: Análise radiológica orofacial de indivíduos com osteogênese imperfeita em uso de bifosfonatos.

Reportando-nos ao projeto de pesquisa acima referenciado, considerando sua concordância com o parecer da Comissão de Avaliação Econômico-financeira de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas e a aprovação pelo COEP-UFMG em, 26/03/2019 está Gerência aprova seu desenvolvimento no âmbito institucional. Solicitamos enviar à GEP **relatório** parcial ou final após um ano.

Atenciosamente,

Fabiana
Prof.ª Fabiana Maria Kakehasi
Gerente de Ensino e Pesquisa
CRM 30789
PT: 32266/19
HC-UFMG/EBSERH

Gerência de Ensino e Pesquisa do HC-UFMG/Ebserh

À Sra.

Prof.ª Ana Cristina Borges de Oliveira

Departamento de Odontologia Social e Preventiva

Faculdade de Odontologia da UFMG.

PRODUÇÃO INTELECTUAL

Produção científica e intelectual durante o curso de doutorado (ago. 2018- nov. 2021)

Artigos publicados em periódicos

CARNEIRO, N. C. R.; **PRADO, H. V.**; DUDA, T. D. A.; PORDEUS, I. A.; BORGES-OLIVEIRA, A. C.; MARTINS, C. C. A survey of dental journal methodological practices. *Journal of the American Dental Association*, v. 149, p. 1057-1064, 2018. (Qualis A1)

PRADO, H. V.; CARNEIRO, N. C. R.; PERAZZO, M. F.; DE ABREU, M. H. N. G.; MARTINS, C. C.; BORGES-OLIVEIRA, A. C. Assessing a possible vulnerability to dental caries in individuals with rare genetic diseases that affect the skeletal development. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, v. 14, n. 145, 2019. (Qualis A1)

PRADO, H. V.; TEIXEIRA, S. A.; RABELLO, F.; VARGAS-FERREIRA, F.; BORGES-OLIVEIRA, A. C.; ABREU, L. Malocclusion in individuals with osteogenesis imperfecta: A systematic review and meta-analysis. *Oral Diseases*, 10.1111/odi.137, 2020. (Qualis A1)

VETTORE, M. V.; BORGES-OLIVEIRA, A. C.; **PRADO, H. V.**; LAMARCA, G. A.; OWENS, J. Rare genetic diseases affecting skeletal development and oral health disparities among children and adolescents: a pathway analysis. *International Dental Journal*, v. 70, p. 469-476, 2020. (Qualis A3)

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. *Pesqui Bras Odontopediatria Clín Integr*. 2021; 21:e0007. <https://doi.org/10.1590/pboci.2021.144> (Qualis B2).

DEBOSSAN, S. A. T.; DUDA D. T.; **PRADO, H. V.**; RABELLO, F.; ABREU, M. H. N. G.; BORGES-OLIVEIRA, A. C. Access to oral healthcare services for individuals with rare genetic diseases affecting skeletal development. *Spec Care Dentist*. 2021;1-9. <https://doi.org/10.1111/scd.12639>. (Qualis B1).

Artigos submetidos

RABELLO, F.; **PRADO, H. V.**; CARNEIRO, N. C. R.; TEIXEIRA, S. A.; BORGES-ABREU, L.; OLIVEIRA, A. C. Orthodontic treatment and orthognathic surgery for individuals with osteogenesis imperfecta: systematic review. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* (Qualis A3)

Artigos em andamento (pronto para submissão)

SOARES, E. C. B.; **PRADO, H. V.**; CARNEIRO, N. C. R., ABREU, L. G.; BORGES-OLIVEIRA, A. C. Dental anomalies in individuals with Osteogenesis Imperfecta: A systematic review and meta-analysis.

Resumos publicados em anais de eventos científicos

SOARES, E. C. B.; **PRADO, H. V.**; CARNEIRO, N. C. R.; ABREU, L. G. ; BORGES-OLIVEIRA, A. C. Anomalias dentárias em indivíduos com Osteogênese imperfeita: Revisão sistemática e meta-análise. In: 38ª Reunião Anual Virtual da SBPqO, 2021. Brazilian Oral Research, 2021. v. 35. p. 506.

PRADO, H. V.; RABELLO, F.; CARNEIRO, N. C. R. ; TEIXEIRA, S. A.; ABREU, L. G.; BORGES-OLIVEIRA, A. C. . Tratamento ortodôntico e cirurgia ortognática em indivíduos com Osteogênese Imperfeita: revisão sistemática. In: 38ª Reunião Anual Virtual da SBPqO, 2021. Brazilian Oral Research, 2021. v. 35. p. 507.

DEPS, T. D.; RABELLO, F.; CELESTINO, M. L. S.; **PRADO, H. V.**; CARNEIRO, N. C. R.; BORGES-OLIVEIRA, A. C. Experiência odontológica de indivíduos brasileiros com doenças genéticas raras. In: 38ª Reunião Anual Virtual da SBPqO, 2021. Brazilian Oral Research, 2021. v. 35. p. 345.

RABELLO, F.; MARTINS, M. B.; **PRADO, H. V.**; CARNEIRO, N. C. R.; MARTINS, R. C.; BORGES-OLIVEIRA, A. C. 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 Virtual SBPqO, 2020. Brazilian Oral Research, 2020. v. 34. p. 41.

PRADO, H. V.; TEIXEIRA, S. A.; MOTA, R. N.; BRASILEIRO, C. B.; VARGAS-FERREIRA, F.; BORGES-OLIVEIRA, A. C. Análise fractal do trabeculado ósseo

mandibular de indivíduos com Osteogênese Imperfeita: um estudo piloto. In: 37ª Reunião Anual da SBPqO, 2020. Brazilian Oral Research, 2020. v. 34. p. 48.

MOTA, R. N.; **PRADO, H. V.**; RABELLO, F.; ALMEIDA, T. D. D.; PAIVA, S. M.; BORGES-OLIVEIRA, A. C. Características de má oclusão de crianças e adolescentes com Osteogênese Imperfeita: um estudo pareado. In: 37ª Reunião Anual Virtual da SBPqO, 2020. Brazilian Oral Research, 2020. v. 34. p. 126.

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.

BORGES-OLIVEIRA, A. C.; ALMEIDA, T. D. D.; CARNEIRO, N. C. R.; RABELLO, F.; **PRADO, H. V.**; CASTILHO, L. S. Odontologia para crianças e adolescentes com deficiência: experiência da UFMG. In: 55ª Reunião Anual da Associação Brasileira de Ensino Odontológico (ABENO), 2020. Revista da Abeno, 2020. v. 20. p. 183.

PRADO, H. V.; CARNEIRO, N. C. R.; DEPS, T. D.; TEIXEIRA, S. A.; CASTILHO, L.; BORGES-OLIVEIRA, A. C. Experiência da Faculdade de Odontologia da UFMG sobre o atendimento odontológico para pacientes com deficiência. In: 12º Congresso Brasileiro de Saúde Coletiva, 2019, Rio de Janeiro. Anais do Congresso Brasileiro de Saúde Coletiva. Campinas: GALOÁ, 2019.

CARNEIRO, N. C. R.; **PRADO, H. V.**; PERAZZO, M. F.; ABREU, M. H. N. G.; MARTINS, C. C.; PORDEUS, I. A.; PAIVA, S. M.; BORGES-OLIVEIRA, A. C. Cárie dentária em indivíduos com doenças genéticas raras que afetam o desenvolvimento esquelético. In: XXXI Congresso Brasileiro de Genética Médica, 2019, Salvador. Anais CBGM 2019, 2019. p. 74-74.

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

DEPS, T. D.; FABRETTI, V. C. A.; CARNEIRO, N. C. R.; RABELLO, F.; TEIXEIRA, S. A.; **PRADO, H. V.**; BORGES-OLIVEIRA, A. C. 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, 2019, Salvador. Anais CBGM 2019, 2019. p. 237-237.

BORGES-OLIVEIRA, A. C.; **PRADO, H. V.**; TEIXEIRA, S. A.; RABELLO, F.; VARGAS-FERREIRA, F.; PAIVA, S. M.; ABREU, L. G. Má oclusão em indivíduos com Osteogênese Imperfeita: Revisão Sistemática e Meta Análise. In: XXXI Congresso Brasileiro de Genética Médica, 2019, Salvador. Anais CBGM 2019, 2019. p. 77-77.

MOTA, R. N.; BORGES-OLIVEIRA, A. C.; RABELLO, F.; TEIXEIRA, S. A.; **PRADO, H. V.**; PAIVA, S. M. Experiência de cárie dentária em crianças e adolescentes com doenças genéticas raras de envolvimento esquelético. In: XXVIII Semana de Iniciação Científica, 2019, Belo Horizonte. Anais da XXVIII Semana de Iniciação Científica, 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 da SBPqO, 2019, Campinas. Brazilian Oral Research, 2019. v. 33. p. 557-557.

PRADO, H. V.; CARNEIRO, N. C. R.; ABREU, M. H. N. G.; MARTINS, C. C.; BORGES-OLIVEIRA, A. C. Vulnerabilidade de indivíduos diagnosticados com doença rara em relação à carie dentária. In: XXX Congresso Brasileiro de Genética Médica, 2018, Rio de Janeiro. Anais do XXX Congresso Brasileiro de Genética Médica, 2018. p. 7.

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

PRADO, H. V.; CARNEIRO, N. C. R.; PERAZZO, M. F.; ABREU, M. H. N. G.; MARTINS, C. C.; BORGES-OLIVEIRA, A. C. Vulnerabilidade à cárie dentária em indivíduos com doenças raras. In: 35ª Reunião Anual da SBPqO, 2018, Campinas, SP. Brazilian Oral Research, 2018. v. 32. p. 403.

TEIXEIRA, S. A.; **PRADO, H. V** ; RABELLO, F.; VARGAS-FERREIRA, F.; ABREU, M. H. N. 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, SP. Brazilian oral Research, 2018. v. 32. p. 405.

PRADO, H. V.; CARNEIRO, N. C. R.; PORDEUS, I. A.; VARGAS-FERREIRA, F.; PAIVA, S. M.; BORGES-OLIVEIRA, A. C. Osteogênese Imperfeita: prevalência de má oclusão em crianças e adolescentes brasileiros. In: XX REUNIÃO ANUAL DA SOCIEDADE NORDESTE NORTE DE PESQUISA ODONTOLÓGICA, 2018, Recife. Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada. Paraíba: UEPB, 2018. v. 18. p. 99.

Apresentação de trabalho em eventos científicos

PRADO, H. V.; SOARES, E. C. B.; CARNEIRO, N. C. R.; ABREU, L. G.; BORGES-OLIVEIRA, A. C. Osteogênese Imperfeita e Alterações Dentárias: revisão sistemática e meta-análise. 1º Congresso de Odontologia para Pacientes com Necessidades Especiais do Rio Grande do Sul, 2021.

PRADO, H.V.; RABELLO, F.; CARNEIRO, N. C. R.; TEIXEIRA, S. A.; ABREU, L. G.; BORGES-OLIVEIRA, A. C. Tratamento de má oclusão para indivíduos com Osteogênese Imperfeita. XV Encontro Científico da Faculdade de Odontologia da UFMG, 2021.

PRADO, H. V.; TEIXEIRA, S. A.; MOTA, R. N.; BRASILEIRO, C. B.; VARGAS-FERREIRA, F.; BORGES-OLIVEIRA, A. C. Análise fractal do trabeculado ósseo mandibular de indivíduos com Osteogênese Imperfeita: um estudo piloto. 37ª Reunião Anual SBPqO, 2020, Campinas, SP.

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. 36ª Reunião Anual SBPqO, 2019, Campinas, SP.

PRADO, H. V.; CARNEIRO, N. C. R. ; DEPS, T. D. ; TEIXEIRA, S. A. ; CASTILHO, L.; BORGES-OLIVEIRA, A. C. . Relato de experiência da Faculdade de Odontologia da UFMG sobre o atendimento odontológico para pacientes com deficiência. 12º Congresso Brasileiro de Saúde Coletiva, 2018, Rio de Janeiro, RJ.

PRADO, H. V.; CARNEIRO, N. C. R. ; VARGAS-FERREIRA, F. ; ALMEIDA PORDEUS, ISABELA ; PAIVA, S. M. ; BORGES-OLIVEIRA, A. C. . Osteogênese Imperfeita: prevalência de má oclusão em crianças e adolescentes brasileiros. XX Reunião Anual da SNNPqO, 2018, Recife, PE.

PRADO, H. V.; CARNEIRO, N. C. R. ; PERAZZO, M. F. ; ABREU, M. H. N. G. ; MARTINS, C. C. ; BORGES-OLIVEIRA, A. C. . Vulnerabilidade à cárie dentária em indivíduos com doenças raras. 35ª Reunião Anual SBPqO, 2018, Campinas, SP.

PRADO, H. V.; CARNEIRO, N. C. R.; PERAZZO, M. F.; ABREU, M. H. N. G.; MARTINS, C. C.; BORGES-OLIVEIRA, A. C. Cárie dentária em indivíduos com doenças genéticas raras: um estudo transversal pareado. XIV Encontro Científico da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais, 2018, Belo Horizonte, MG.

Dia Nacional da Ciência. Participação na atividade “Odontologia para pessoas com deficiência: um olhar além da boca. 6 julho 2019: 7 horas (9:00 as 16:00 hs.), Belo Horizonte.

Realização: Pró-Reitoria de Extensão da UFMG / Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência.

Equipe envolvida: Lia Silva de Castilho, Gabriela Lamarca, Fabiana Vargas Ferreira, Natália Cristina Ruy Carneiro, **HELOISA VIEIRA PRADO**, Flávia Rabello, Tahyná Duda Deus Almeida e Ana Cristina Borges-Oliveira

Participação em eventos

1º Congresso de Odontologia para Pacientes com Necessidades Especiais do Rio Grande do Sul (22 e 23 out. 2021). Plataforma Zoom.

38ª Reunião Anual da SBPqO (08 a 11 set. 2021). Plataforma Zoom.

XV Encontro Científico da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais (17 a 19 jun. 2021). Plataforma Teams® / YouTube®.

37ª Reunião Anual da SBPqO (09 a 12 set. 2020). Plataforma Zoom.

Webnar Odontologia para Pacientes com Necessidades Especiais em tempos de pandemia (29 ago. 2020). Duração: 5 horas. YouTube®.

36ª Reunião Anual da SBPqO. Data: 04 a 07 set. 2019. Campinas – SP

Curso - GRADE para avaliação da certeza da evidência. Duração: 8 horas, Faculdade de Odontologia da UFMG (23 ago, 2019). Belo Horizonte, MG.

XX Reunião Anual da SNNPqO (22 a 24 de nov. 2018). Recife, PE.

XIV Encontro Científico da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais (7 a 9 nov. 2018). Belo Horizonte, MG.

35ª Reunião Anual da SBPqO. Data: 02 a 04 set. 2018. Campinas - SP.

Participação em Bancas de Trabalhos de Conclusão de Curso (TCC)

PRADO, H. V.; BORGES-OLIVEIRA, A. C. Participação em banca de Rafaela Nayara Mota. Características de má oclusão de crianças e adolescentes com Osteogênese Imperfeita: um estudo transversal pareado. 2021. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) - Universidade Federal de Minas Gerais.

PRADO, H. V.; ABREU, L. G. Participação em banca de Fernanda Estefany da Silva Rezende. Cárie Dentária e Desfechos Periodontais Durante o Tratamento Ortodôntico: Uma revisão da literatura comparando o aparelho fixo lingual, o alinhador ortodôntico e aparelho fixo vestibular. 2020. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) - Universidade Federal de Minas Gerais.

PRADO, H. V.; BORGES-OLIVEIRA, A. C. Participação em banca de Bruna Diniz Nastrini. Síndrome de Beckwith-Wiedemann: relato de caso de intervenção odontológica. 2019. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) - Universidade Federal de Minas Gerais.

Avaliação de trabalhos científicos em eventos

Membro da Comissão de Avaliação de trabalhos de alunos de Graduação - XV Encontro Científico da Faculdade de Odontologia da UFMG. Junho. 2021. Plataforma Teams®.

Membro da Comissão de Avaliação de trabalhos de alunos de Graduação - XIV Encontro Científico da Faculdade de Odontologia da UFMG. Nov. 2018. Faculdade de Odontologia da UFMG.

Distinção recebida por atividade intelectual relevante

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., Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2019.

Mensão Honrosa no 1º Congresso de Odontologia para Pacientes com Necessidades Especiais do Rio Grande do Sul. Osteogênese Imperfeita e Alterações Dentárias: revisão sistemática e meta-análise. **PRADO, H. V.**; SOARES, E. C. B.; CARNEIRO, N. C. R.; ABREU, L. G.; BORGES-OLIVEIRA, A. C. Rio Grande do Sul, 2021.

Revisor de periódico

Parecerista ad-hoc. *Arquivos em Odontologia*, 2020.

Parecerista ad-hoc. *Brazilian Oral Research*, 2020.

Parecerista ad-hoc. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2020.

Atuação Docente

Graduação

Faculdade de Odontologia/ UFMG.

Disciplina “Tópicos em Odontopediatria”

2021/1º semestre – Aula teórica “Saúde Bucal de Pacientes Especiais” via Plataforma *Teams*® (Duração: 2 horas).

2021/2º semestre – Aula teórica “Abordagem clínica do atendimento odontológico para crianças e adolescentes com deficiência” via plataforma *Moodle* (duração: 1 hora).

Disciplina “Atenção odontológica para crianças e adolescentes com deficiência”

2018/2º semestre – Clínica (60 h). Aulas teóricas “Estabilização Protetora” e “Características das pessoas com deficiência”

2019/1º semestre – Clínica (45h)

2019/2º semestre – Clínica (45h)

Disciplina Estágio em Ações Coletivas II

2019/2º semestre - supervisão de alunos do 5º ao 10º período de graduação, cumprindo carga horária exigida de 4 horas semanais.

Extensão

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

2018/ 2º semestre - Clínica (30 horas).

Pós-graduação

Professora voluntária da disciplina de pós-graduação “Oficina de Elaboração de Artigos Científicos” (20 horas). Nível Mestrado / Doutorado - Faculdade de Odontologia/ UFMG. 2019-2020.

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