

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Odontologia
Colegiado de Pós-Graduação em Odontologia

Katherine Silvana Loayza Abarca

**ANÁLISE DO PERFIL FACIAL E DA MÁ OCLUSÃO DE CRIANÇAS E
ADOLESCENTES COM DOENÇAS GENÉTICAS RARAS QUE
AFETAM O DESENVOLVIMENTO ESQUELÉTICO**

Belo Horizonte
2023

Katherine Silvana Loayza Abarca

**ANÁLISE DO PERFIL FACIAL E DA MÁ OCLUSÃO DE CRIANÇAS E
ADOLESCENTES COM DOENÇAS GENÉTICAS RARAS QUE
AFETAM O DESENVOLVIMENTO ESQUELÉTICO**

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

Orientadora: Profa. Dra. Ana Cristina Borges de Oliveira

Coorientador: Prof. Dr. Mauro Henrique Nogueira G. Abreu

Belo Horizonte
2023

Ficha Catalográfica

A118a Abarca, Katherine Silvana Loayza.
2023 Análise do perfil facial e da má oclusão de crianças e
T adolescentes com doenças genéticas raras que afetam o
desenvolvimento esquelético / Katherine Silvana Loayza
Abarca. -- 2023.

81 f. : il.

Orientadora: Ana Cristina Borges de Oliveira.
Coorientador: Mauro Henrique Nogueira Guimarães de
Abreu.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal de Minas
Gerais, Faculdade de Odontologia.

1. Doenças raras. 2. Assistência odontológica para
pessoas com deficiências. 3. Má oclusão. 4.
Mucopolissacaridoses. 5. Osteogênese imperfeita. I.
Oliveira, Ana Cristina Borges de. II. Abreu, Mauro Henrique
Nogueira Guimarães de. III. Universidade Federal de Minas
Gerais. Faculdade de Odontologia. IV. Título.

BLACK - D047



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

FOLHA DE APROVAÇÃO

Análise da má oclusão e do perfil facial de crianças e adolescentes com doenças genéticas raras que afetam o desenvolvimento esquelético

KATHERINE SILVANA LOAYZA ABARCA

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

Aprovada em 18 de setembro de 2023, pela banca constituída pelos membros:

Profa. Ana Cristina Borges de Oliveira - Orientadora
Faculdade de Odontologia da UFMG

Prof. Mauro Henrique Nogueira Guimarães de Abreu
Faculdade de Odontologia da UFMG

Profa. Bertha Angélica Chávez González
SONRIE Lima Cursos de Capacitación

Profa. Natália Cristina Ruy Carneiro
Faculdade de Odontologia da UFMG

Belo Horizonte, 18 de setembro de 2023.



Documento assinado eletronicamente por **Mauro Henrique Nogueira Guimaraes de Abreu, Coordenador(a)**, em 18/09/2023, às 10:18, 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 **Natália Cristina Ruy Carneiro, Usuária Externa**, em 18/09/2023, às 10:27, 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 Ana Cristina Borges de Oliveira, Professora do Magistério Superior , em 18/09/2023, às 12:03, 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 Bertha Angélica Chávez González, Usuário Externo , em 22/09/2023, às 03:44, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º d83o 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 2621122 e o código CRC 7F72976D .
--	--

Dedico este trabalho ao meu Pai Celestial, aos meus pais Mauro e Teresa, à minha irmã Fiorella, e à minha família brasileira que, embora não tenhamos laços de sangue, sem o apoio e amor eu não teria alcançado esta conquista.

AGRADECIMENTOS

Gratidão e alegria andam de mãos dadas de acordo com o Salmo 107:22. E com muita alegria posso dizer que minha primeira gratidão é a Deus, pois Ele guiou o percurso desse mestrado do início ao fim, que foi a continuação de um sonho que Deus colocou em meu coração e que ainda está em processo.

Aos meus pais, Teresa e Mauro, que me motivaram desde o início a perseverar no meu crescimento acadêmico e que, com o seu amor incondicional, me dão forças para continuar.

À minha irmã Fiorella, que mesmo à distância me transmite seu amor e me faz sentir acompanhada nos momentos difíceis.

À minha irmã Susan e minhas sobrinhas Catalina e Valentina.

À minha orientadora, Profa. Ana Cristina Borges de Oliveira, que me apoiou desde o início do mestrado; pela confiança, parceria e motivação na área clínica e de pesquisa da odontologia para crianças com deficiência. Sua preocupação e cuidado foram além da área acadêmica, sendo uma mentora para mim e, às vezes, uma mãe.

Ao meu coorientador, Prof. Mauro, que me ajudou a entender o mundo da estatística e sua importância na pesquisa.

À Profa. Célia Lanza pela dedicação na área de Odontopediatria Hospitalar. O seu trabalho inspirou-me a querer continuar a formação nessa área.

À Profa. Patrícia Zarzar, que me ajudou a entender como uma pesquisa pode gerar mudanças na população, quando pensamos nela e decidimos torná-la realidade.

Ao Prof. Carlos, que me inspirou a ver a saúde de forma integral, incluindo as necessidades sociais da pessoa.

À Igreja Adventista do Sétimo Dia, que através do projeto Um Ano em Missão, me trouxe ao Brasil para servir e ajudar a compartilhar a mensagem de salvação que tanto precisamos conhecer.

Aos meus companheiros missionários OYIM 2021-Belo Horizonte, que me apoiaram na realização desse sonho.

À Igreja Adventista do Sétimo Dia Estrela Dalva, que me acolheu como uma filha, me abraçou como família durante todo o tempo que estive em Belo Horizonte.

Ao meu país, o Peru, que, embora de longe, representa as minhas raízes.

Ao Brasil, o segundo país que ocupa meu coração, porque abriu port oportunidades pelas quais sempre serei grato.

À UFMG, por me receber com tanto carinho, por me ensinar através de professores maravilhosos, que a pesquisa é o que nos ajudará a crescer como sociedade.

À Faculdade de Odontologia da UFMG, pelo ensino de qualidade.

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.

Ao Víctor e à Valeria, secretários da pós-graduação, que sempre se disponibilizaram para esclarecer minhas dúvidas e me ajudar.

À disciplina “Atenção odontológica para crianças e adolescentes com deficiência”, onde desenvolvi mais amor por essas crianças queridas e suas famílias, ensinando-me o verdadeiro significado de ser forte.

Este é mais um passo que me aproxima a um sonho, que se concretizará se Deus assim o permitir. Muito obrigado a todos por suas contribuições, por seu tempo, por sua paciência, por me receber. Obrigada a todos por confiaram em mim.

“Tenho-vos mostrado em tudo que, trabalhando assim, é necessário auxiliar os enfermos, e recordar as palavras do Senhor Jesus, que disse: Mais bem-aventurada coisa é dar do que receber. “

Bíblia Sagrada, Atos 20:35

RESUMO

As doenças raras são definidas pelo Ministério da Saúde do Brasil como aquelas que afetam até 65 pessoas por 100.000 pessoas. No Brasil, estima-se que existam entre 13 a 15 milhões de pessoas afetadas aproximadamente. Dentro desse grupo de enfermidades raras estão aquelas de etiologia genética cujo desenvolvimento esquelético é afetado; como as mucopolissacaridoses (MPS) e a osteogênese imperfeita (OI); as quais estão associadas à diversas alterações orofaciais. O objetivo deste estudo foi comparar a prevalência de má oclusão e o perfil facial de crianças e adolescentes com doenças genéticas raras que afetam o desenvolvimento esquelético com crianças e adolescentes normotípicos. Foi realizado um estudo observacional transversal com 152 crianças e adolescentes, sendo 76 com doenças genéticas raras ([MPS (n=19) / OI (n=57)], e 76 sem doença genética rara; na faixa etária de dois a 19 anos e os pais/responsáveis. Os grupos foram pareados por idade e sexo. As crianças/adolescentes com doenças raras foram recrutadas em ambulatórios médicos de serviços de referência em doenças genéticas raras, de cinco estados brasileiros (Ceará, Espírito Santo, Minas Gerais, Rio de Janeiro e São Paulo). O grupo sem doença rara foi recrutado em outros ambulatórios dos mesmos hospitais. Foi realizado o exame bucal das crianças/adolescentes (presença de má oclusão) e a análise subjetiva do perfil facial (simetria facial, proporção facial, altura facial anteroinferior, perfil facial, convexidade facial, ângulo nasolabial, selamento labial, linha mento-pescoço). Os pais/responsáveis responderam um questionário sobre questões individuais, sociodemográficas, comportamentais e história médica e odontológica do filho. O *Directed Acyclic Graph* (DAG) foi utilizado para identificar possíveis variáveis de confusão. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Minas Gerais (CAAE 01480212.4.0000.5149 [MPS] e CAAE 54755516.4.0000.5149 [OI]). Foi realizada a análise univariada da frequência de alterações faciais e de má oclusão em ambos os grupos. A média de idade das crianças/adolescentes foi de 8,9 anos ($\pm 4,6$). Não houve variáveis de confusão para a associação entre doenças raras e questões oclusais. Quando comparada ao grupo sem doença rara, verificou-se que a amostra de participantes com doenças raras foi identificada com maior prevalência de má oclusão (apinhamento, giroversão, alterações de overjet/overbite, mordida cruzada e/ou aberta e má oclusão de classe III). O grupo com doenças raras apresentou maior tendência com percentual maior de alterações faciais (dolicofacial, perfil convexo/côncavo, proporção/altura facial inadequadas, ângulo nasolabial aberto/fechado, ausência de selamento labial, interposição de língua e linha queixo-pescoço inadequada) do que o grupo de comparação. Pôde-se concluir que as crianças e adolescentes com doenças genéticas raras que afetam o desenvolvimento esquelético apresentaram prevalência maior de má oclusão e de alterações faciais, quando comparados às crianças/adolescentes sem doenças raras.

Palavras-chave: doenças raras; odontologia para pessoas com deficiência; má oclusão; análise facial subjetiva; mucopolissacaridoses; osteogênese imperfeita.

ABSTRACT

Analysis of malocclusion and facial profile of children and adolescents with rare genetic diseases that affect skeletal development

Rare diseases are defined as those that affect up to 65 people per 100,000 people. In Brazil, it is estimated that there are between 13 and 15 million people with rare diseases. In this group of diseases are those of genetic etiology that affect skeletal development; such as Mucopolysaccharidoses (MPS) and Osteogenesis Imperfecta (OI). They are two diseases associated with several orofacial alterations. The aim of this study was to compare the prevalence of malocclusion and the facial profile of children and adolescents with rare genetic diseases that affect skeletal development with normotypical children and adolescents. A cross-sectional observational study was carried out with 152 children and adolescents, 76 with rare genetic diseases ([MPS (n=19) / OI (n=57)], and 76 without rare genetic diseases; aged between two and 19 years and parents/guardians. The groups were matched by age and gender. Children/adolescents with rare diseases were recruited from outpatient clinics of specialized or reference services in rare genetic diseases, in five Brazilian states (Ceará, Espírito Santo, Minas Gerais, Rio de Janeiro and São Paulo). The group without a rare disease was recruited from other clinics in the same hospitals. A clinical examination of the malocclusion of the children/adolescents and an analysis of the facial profile were performed (facial symmetry, facial proportion, anteroinferior facial height, facial profile, facial convexity, nasolabial angle, lip sealing, chin-neck line). Parents/guardians answered a questionnaire about individual, sociodemographic, behavioral questions and the child's medical and dental history. The Directed Acyclic Graph (DAG) was used to identify possible confounding variables. The study was approved by the Research Ethics Committee (CEP) of the Federal University of Minas Gerais (CAAE 01480212.4.0000.5149 [MPS] / CAAE 54755516.4.0000.5149 [OI]). Univariate analysis of the frequency of facial alterations and malocclusion was performed in both groups. The average age of children/adolescents was 8.9 years (± 4.6). There were no confusion variables for the association between rare diseases and occlusal issues. When compared to the group without a rare disease, it was found that the sample of participants with rare diseases was identified with a higher prevalence of malocclusion (dental crowding, rotation, overjet/overbite changes, crossbite and/or open bite). The group with rare diseases was also diagnosed with a higher percentage of facial alterations (dolichofacial, convex/concave profile, inadequate facial proportion/height, open/closed nasolabial angle, absence of lip seal, tongue interposition and inadequate chin-neck line) when compared to the normotypic group. It could be concluded that children and adolescents with rare genetic diseases that affect skeletal development had a higher prevalence of malocclusion and facial alterations, when compared to children/adolescents without rare diseases.

Keywords: rare diseases; dental care for disabled; malocclusion; subjective facial analysis; mucopolysaccharidoses; osteogenesis imperfecta.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- *Directed Acyclic Graph* 38

Artigo

Figura 1- *Directed Acyclic Graph* 48

LISTA DE TABELAS

Artigo

Tabela 1- Distribuição da amostra de acordo com as características sociodemográficas, história odontológica e condição clínica (n=152)	49
Tabela 2- Distribuição da amostra de acordo com os tipos de má oclusão (n=152)	50
Tabela 3- Distribuição da amostra de acordo com a análise facial subjetiva (n=152)	51

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABOI	Associação Brasileira de Osteogênese Imperfeita
ceod	Dente Decíduo Cariado, com Extração Indicada ou Obturado
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
COL1A1	<i>Collagen Type I Alpha 1 Chain</i>
COL1A2	<i>Collagen Type I Alpha 2 Chain</i>
CPOD	Dente permanente Cariado, Perdido, Obturado
DAG	<i>Directed Acyclic Graph</i>
DI	Dentinogênese Imperfeita
GAG	Glicosaminoglicanos
HC-UFMG	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IPC	Índice Periodontal Comunitário
MPS	Mucopolissacarídeos
OI	Osteogênese Imperfeita / <i>Osteogenesis Imperfecta</i>
SPSS	<i>Statistical Package for Social Science</i>
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
WHO	<i>World Health Organization</i>

SUMÁRIO

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS	16
2 REVISÃO DE LITERATURA	18
2.1 Doenças genéticas raras	18
2.2 Doenças genéticas raras que afetam o desenvolvimento esquelético ..	19
2.2.1 Mucopolisacaridoses (MPS)	19
2.2.1.1 MPS tipo I (Síndrome de Hurler, Hurler-Scheie e Scheie)	22
2.2.1.2 MPS II (Síndrome de Hunter)	23
2.2.1.3 MPS III (Doença de Sanfilippo)	23
2.2.1.4 MPS IV (Síndrome de Mórquio)	24
2.2.1.5 MPS VI (Doença de Maroteaux-Lamy)	24
2.2.1.6 MPS VII (Síndrome de Sly)	25
2.2.1.7 MPS IX (Síndrome de Natowicz)	25
2.2.2 Osteogênese imperfeita (OI)	26
2.2.2.1 OI Tipo I	28
2.2.2.2 OI Tipo II	28
2.2.2.3 OI Tipo III	29
2.2.2.4 OI Tipo IV	29
2.2.2.5 OI Tipo V	29
2.3 Impacto das alterações oclusofaciais na inclusão social dos indivíduos com doenças raras que afetam o desenvolvimento esquelético	30
3 OBJETIVOS	32
3.1 Objetivo geral	32
3.2 Objetivos específicos	32
4 METODOLOGIA EXPANDIDA	33

4.1 Desenho de estudo	33
4.2 Campo da pesquisa	33
4.3 Considerações éticas	33
4.4 População do estudo	34
4.5 Critérios de elegibilidade	35
4.6 Instrumento para coleta de dados	35
4.7 Exame clínico	36
4.8 Indicadores / Medidas	36
4.8.1 Análise facial	36
4.8.2 Exame bucal	37
4.8.2.1 Má oclusão	37
4.9 Fase de calibração	38
4.10 Estudo piloto	38
4.11 Estudo principal	38
4.12 <i>Directed Acyclic Graph</i> (DAG)	39
4.13 Processamento dos dados	39
5 RESULTADOS, DISCUSSÃO E CONCLUSÃO	40
5.1 Artigo “Análise do perfil facial e da má oclusão em crianças e adolescentes com doenças genéticas raras que afetam o desenvolvimento esquelético”	41
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	61
REFERÊNCIAS	63
APÊNDICE A- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (pais/responsáveis)	70
APÊNDICE B- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (participantes a partir de 18 anos de idade)	71

APÊNDICE C- Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (crianças e adolescentes entre 8 e 17 anos de idade)	72
APÊNDICE D- Questionário para os pais/responsáveis	73
APÊNDICE E- Ficha de avaliação clínica odontológica	78
APÊNDICE F- Ficha de registro da análise facial	80
ANEXO A- Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (MPS)	81
ANEXO B- Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (OI) ...	82

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

Doenças raras são definidas como todas aquelas cuja prevalência é de até 65 casos por 100.000 indivíduos, o que corresponde a 1,3 pessoas para cada 2 mil indivíduos (BRASIL, 2019; WORLD HEALTH ORGANIZATION-WHO, 2013a). Esse grupo de doenças também é definido como órfã porque são subestimadas ou ignoradas pela comunidade médica e pelas empresas farmacêuticas (POGUE *et al.*, 2018).

As doenças raras são principalmente de natureza genética. Mas a etiologia também pode estar associada à infecções (bacterianas ou virais), alergias ou por processos degenerativos, proliferativos ou ambientais (produtos químicos, radiações) (BRASIL, 2019; MOREIRA *et al.*, 2018; SJÖGREEN; ANDERSSON-NORINDER; BRATEL, 2015; WHO, 2013a). Embora não se possa afirmar o número exato da população diagnosticada com doença rara, cerca de 70,0% dessas doenças atingem as crianças. E, aproximadamente 30% delas não sobrevivem após os cinco anos de idade. Na maioria dos casos, as doenças raras são crônicas, progressivas, degenerativas e incapacitantes (AURELIANO, 2018; BRASIL, 2019).

A população afetada por doenças raras pode apresentar diversas alterações físicas, intelectuais, comportamentais e sensoriais, com ampla variedade de sinais e sintomas entre as doenças, ou até mesmo em indivíduos com a mesma doença, resultando inclusive no comprometimento da qualidade de vida. Há um grupo de doenças raras que afetam o sistema esquelético, como as mucopolissacaridoses e osteogênese imperfecta; que incluem apresentam diversas alterações craniofaciais e bucais (DEPS *et al.*, 2021; MOLINA-GARCÍA *et al.*, 2016; PRADO *et al.*, 2019; VETTORE *et al.*, 2020).

A análise facial é um método diagnóstico importante para o cirurgião-dentista no planejamento de um tratamento que envolve a estética do paciente. A estética facial pode desempenhar um papel importante nas relações interpessoais, inclusão social e autoestima. Também se acredita que a aparência facial pode determinar aspectos psicológicos relevantes para alguns indivíduos (CARNEIRO *et al.*, 2023; TEIXEIRA *et al.*, 2021). A má oclusão pode provocar consequências físicas, psicológicas e sociais, prejudicando atividades como falar e mastigar, afetando negativamente a qualidade de vida dos indivíduos acometidos por esse problema

oclusal (PRADO *et al.*, 2022). Por isso, neste estudo buscou-se analisar as características do perfil facial e a prevalência de má oclusão em crianças e adolescentes com doenças genéticas raras que afetam o desenvolvimento esquelético.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Doenças genéticas raras

As doenças raras afetam cerca de 3,5% a 5,9% da população mundial. Esses percentuais equivalem a aproximadamente 400 milhões de indivíduos (BRASIL, 2019). A estimativa de pessoas diagnosticadas com alguma doença rara no Brasil é de 13 a 15 milhões (AURELIANO, 2018; BRASIL, 2019; IRIART *et al.*, 2019). O número exato de doenças raras não é conhecido. A projeção é de que são 5.000 a 8.000 doenças raras em todo o mundo. E, a cada ano, são descritas cerca de 250 novas doenças (BRASIL, 2014; MOLINA-GARCÍA *et al.* 2016; TRAJMAN, 2019). A maioria das doenças raras (80%) é de origem genética e, em muitos casos, são hereditárias. A etiologia das demais doenças é por causas ambientais, infecciosas (bacterianas ou virais), imunológicas, alergias etc (BRASIL, 2014; IRIART *et al.*, 2019; LUZ *et al.*, 2015). São condições geralmente crônicas, progressivas, degenerativas, e incapacitantes, com alto grau de morbimortalidade. A grande maioria não tem cura ou tratamento efetivo, podendo afetar, na maioria dos casos, a qualidade de vida das pessoas e das suas famílias (AURELIANO *et al.*, 2018; BRASIL, 2014; MOLINA-GARCÍA *et al.*, 2016).

Na maior parte das vezes, o diagnóstico dessas doenças leva muito tempo, uma média de 7,6 anos, do início dos sintomas até o diagnóstico final (IRIART *et al.*, 2019; LUZ *et al.*, 2015). Isso acontece porque muitas vezes os sintomas que manifestam são comuns a outras doenças, levando os indivíduos afetados a procurarem, várias vezes, diferentes centros de saúde e de referência em busca de resposta às dificuldades e limitações. Em muitos casos recebem tratamentos inadequados, cirurgia, uso de medicamentos ou intervenção psiquiátrica até encontrarem o diagnóstico correto (BRASIL, 2014; IRIART *et al.*, 2019). Esses atrasos de diagnóstico e tratamento podem levar à complicações da doença, o que afeta significativamente a morbidade e a mortalidade (AURELIANO, 2018; LUZ *et al.*, 2015). Uma vez diagnosticada a doença, tem início a batalha das famílias em busca de meios para conseguirem acesso ao tratamento correto e medicamentos, que muitas vezes são muito caros e, só possíveis de serem adquiridos por meios judiciais (LUZ *et al.*, 2015).

Não existe tratamento efetivo para o controle de grande parte das doenças raras atualmente identificadas. Estima-se que apenas 10% possuem algum tratamento medicamentoso específico que, em um número considerável de casos, são medicações de alto custo (AURELIANO, 2018), chamados também “medicamentos órfãos”. Esses medicamentos são pouco lucrativos e de pouco ou nenhum interesse na indústria farmacêutica por serem limitados a um pequeno público-alvo e exigirem altos investimentos em pesquisa tecnológica para seu desenvolvimento (LUZ *et al.*, 2015; TRAJMAN, 2019).

2.2 Doenças genéticas raras que afetam o desenvolvimento esquelético

As doenças genéticas raras que afetam o desenvolvimento esquelético englobam um número superior a 400 diferentes doenças. Essas enfermidades esqueléticas podem estar presentes em partes diferentes do corpo, incluindo a região orofacial (MOLINA-GARCÍA *et al.*, 2016; PRADO *et al.*, 2019, 2022; VETTORE *et al.*, 2020). Por isso, essas doenças apresentam uma prevalência alta de alterações craniofaciais e bucais. Essas alterações aumentam a chance do indivíduo afetado desenvolver complicações respiratórias, alterações de mastigação, de fala, infecções e quadros de dor (CARNEIRO *et al.*, 2023; DEPS *et al.*, 2021; PRADO *et al.*, 2019; TEIXEIRA *et al.*, 2021).

As mucopolissacaridoses (MPS) e a osteogênese imperfeita (OI) são duas doenças genéticas raras que afetam o desenvolvimento esquelético e, conseqüentemente, com significativo comprometimento craniofacial e dentário. Essas características geralmente influenciam bastante no planejamento e tratamento odontológico direcionado aos indivíduos afetados pelas duas doenças (CARNEIRO *et al.*, 2021; DEPS *et al.*, 2021; PRADO *et al.*, 2019, 2022; TEIXEIRA *et al.*, 2021; VETTORE *et al.*, 2020).

2.2.1 Mucopolissacaridoses (MPS)

Estima-se que a incidência mundial de MPS está entre 1: 40.000 a 1: 50.000 nascidos vivos, correspondendo a aproximadamente 3,5 por 100.000 nascidos vivos (ÇELIK *et al.*, 2021; GIUGLIANI *et al.*, 2010, 2021; ZHOU *et al.*, 2020). De acordo

com os últimos registros do cadastro da Rede MPS Brasil, são estimados 1472 indivíduos com MPS em todo o Brasil (FEDERHEN *et al.*, 2015).

As MPS são um grupo de distúrbios metabólicos hereditários (mutações genéticas) relacionadas a uma deficiência ou mau funcionamento de enzimas lisossômicas que degradam os glicosaminoglicanos (GAG), antes chamados mucopolissacarídeos (ÇELIK *et al.*, 2021; WEGRZYN *et al.*, 2022; WIŚNIEWSKA *et al.*, 2022). A MPS é herdada de forma autossômica recessiva, com exceção da MPS tipo II (doença de Hunter), cuja herança se relaciona com o cromossomo X (WIŚNIEWSKA *et al.*, 2022). A falta completa ou significativa de atividade de hidrolases ácidas específicas ou outras enzimas leva ao acúmulo de GAG dentro dos lisossomos das células, interrompendo seu funcionamento adequado, o que resulta em danos aos tecidos afetados, incluindo coração, pulmão, ossos, articulações e sistema nervoso central (WEGRZYN *et al.*, 2022; WIŚNIEWSKA *et al.*, 2022).

Tudo isso leva ao distúrbio da homeostase intracelular e as características de múltiplos órgãos, incluindo características faciais grosseiras, disostose múltipla, hepatoesplenomegalia, distúrbios cardiovasculares, comprometimento cognitivo (em formas neuropáticas) e associações variáveis de sintomas somáticos, neurológicos, hematológicos e oculares (WIŚNIEWSKA *et al.*, 2022; ZHOU *et al.*, 2020). O acúmulo de GAG pode resultar em morbidade grave e redução da expectativa de vida (GIUGLIANI *et al.*, 2010; 2021; ZHOU *et al.*, 2020).

A MPS costuma ser mal diagnosticada. O diagnóstico de MPS é difícil por vários motivos, mas o principal problema é que são distúrbios multissistêmicos raros e progressivos (KUBASKI *et al.* 2020; WIŚNIEWSKA *et al.*, 2022; ZHOU *et al.* 2020). Os sintomas podem variar não apenas entre indivíduos com diferentes tipos de MPS, mas também entre subtipos da mesma MPS. Existem até diferenças entre indivíduos com o mesmo diagnóstico, dependendo se desenvolvem doença grave ou leve. Se for um fenótipo leve, os sintomas aparecem por muito tempo, e parece que não há relação à primeira vista, podendo ser tratado como manifestação de várias doenças (KUBASKI *et al.* 2020; WIŚNIEWSKA *et al.*, 2022; ZHOU *et al.* 2020).

Muitas vezes as MPS são diagnosticadas erroneamente ou confundida com doenças reumáticas e/ou ortopédicas (como artrite idiopática juvenil, doença de Perthes, raquitismo e distrofia muscular) associadas, ou não, à deficiência intelectual

e condições neuropsicomotoras como paralisia cerebral, transtorno do espectro autista e transtorno de hiperatividade psicomotora (WIŚNIEWSKA *et al.*, 2022).

O diagnóstico tardio devido a erros iniciais de diagnóstico é comum mesmo em pacientes com MPS grave que apresentam características bem caracterizadas. (WIŚNIEWSKA *et al.*, 2022). O diagnóstico precoce requer a cooperação de vários especialistas e é extremamente importante para o sucesso do tratamento (KUBASKI *et al.*, 2020). Quanto mais tempo uma doença não for diagnosticada, mais mudanças irreversíveis ocorrerão no corpo e possíveis tratamentos não serão eficazes (KUBASKI *et al.*, 2020; ZHOU *et al.*, 2020).

As MPS podem afetar a aparência, o desenvolvimento esquelético, as habilidades físicas, o funcionamento de órgãos e sistemas e, na maioria dos casos, o desenvolvimento cognitivo (CARNEIRO *et al.*, 2023; GIUGLIANI *et al.*, 2010; ZHOU *et al.*, 2020). As MPS costumam ser fatais (em especial as neuropáticas) com uma expectativa de vida média de menos de 20 anos ou significativamente menor em alguns casos (WEGRZYN *et al.*, 2022). As opções de tratamento para manifestações sistêmicas das MPS são a terapia de reposição enzimática e o transplante de células-tronco hematopoiéticas, geralmente indicado antes dos dois anos de idade, que é a fase ideal (NAGPAL *et al.*, 2022).

As manifestações clínicas das MPS destacam indivíduos com baixa estatura, fâcies grosseiras, inteligência normal (deficiência intelectual está presente em alguns tipos de MPS), histórico de hérnia umbilical e/ou inguinal, mobilidade articular reduzida e displasia esquelética, podendo provocar características craniofaciais dismórficas (WEGRZYN *et al.*, 2022; ZHOU *et al.*, 2020). Relatos de infecções recorrentes das vias aéreas superiores (principalmente infecções de ouvido). Hábito de respiração bucal (normalmente associado à presença de um espaço nasofaríngeo reduzido). Pode estar presente história de fenda palatina (ÇELIK *et al.*, 2021; DEPS *et al.*, 2021).

Um número considerável de manifestações bucais, bem como dificuldades comportamentais e comorbidades médicas estão associados às MPS. Os indivíduos com MPS tendem a apresentar maior prevalência de doenças bucais e de anomalias dentárias do que pessoas sem MPS (BODE *et al.*, 2022; DEPS *et al.*, 2021).

As principais características bucais descritas em indivíduos com MPS são: ausência de selamento labial, macroglossia, hipoplasia condilar, limitação de abertura bucal e bruxismo. As alterações dentárias envolvem atraso da erupção dos

dentes permanentes, retenção prolongada dos dentes decíduos, impactação dentária, diastema, má oclusão (principalmente mordida aberta anterior e mordida cruzada), alterações de número/ anatomia dos dentes (decíduos e permanentes) e defeitos do esmalte (dentes decíduos e permanentes) e cárie dentária (DEPS *et al.*, 2021; PRADO *et al.*, 2019; VETTORE *et al.*, 2020).

A limitação de movimentos dos dedos das mãos e os dedos curtos, somados à presença de dentes com alterações de estrutura de esmalte dentário, má oclusão, limitação de abertura bucal e comprometimento cognitivo podem dificultar as práticas de higiene bucal, deixando esses indivíduos com maior vulnerabilidade às doenças cárie e periodontal (a gengivite é comum pela dificuldade de higiene bucal) (BALLIKAYA *et al.*, 2018; DEPS *et al.*, 2021; PRADO *et al.*, 2019; SARMENTO *et al.*, 2017; VETTORE *et al.*, 2020).

Com relação às características craniofaciais, as mais prevalentes nas MPS são: protuberância frontal (testa protuberante), hipertelorismo (malformação do crânio caracterizada pelo afastamento dos olhos), ponte nasal achatada, hipoplasia facial do terço médio, contorno facial elevado, terço inferior facial proeminente e lábios grossos (BODE *et al.*, 2022; FONSECA *et al.*, 2014). Segundo os autores, os indivíduos com MPS apresentam um padrão facial dolicocefalo, que é resultado da tendência ao crescimento vertical.

Uma das razões da prevalência alta de problemas oclusais associados às MPS é o acúmulo de GAG nas regiões de cabeça e pescoço somado a uma função respiratória alterada (BALLIKAYA *et al.*, 2018; SARMENTO *et al.*, 2017).

A maioria da população com MPS apresenta alguma anomalia dentária, como agenesia e giroversões, que são as mais comuns. Mas, também pode-se encontrar microdontia e dentes conóides (BALLIKAYA *et al.*, 2018; DEPS *et al.*, 2021; SARMENTO *et al.*, 2017).

As MPS são classificadas em sete tipos, com classificação baseada na deficiência de 11 enzimas (Tipo I, II, III, IV, VI, VII, IX). Os tipos de MPS mais comuns são a MPS-I e a MPS-II (GIUGLIANI *et al.*, 2010; ZHOU *et al.*, 2020).

2.2.1.1 MPS tipo I - OMIM 607014 (Síndrome de Hurler, Hurler-Scheie e Scheie)

A MPS-IH/S inclui deficiências leves de aprendizagem; e na MPS-IS têm os indivíduos afetados sobrevivem até a idade adulta (CLARKE *et al.*, 2020;

SUAREZ-GUERRERO *et al.*, 2016; WIŚNIEWSKA *et al.*, 2022). A MPS-IH é caracterizada por uma função neurológica altamente comprometida, as funções cognitivas se deterioram rapidamente com o desenvolvimento simultâneo de distúrbios do sistema esquelético (disostose múltipla), sistema cardíaco ou sistema respiratório. Outros sintomas comuns são problemas de visão, perda auditiva e deformidades faciais (CLARKE *et al.*, 2020; WIŚNIEWSKA *et al.*, 2022; ZHOU *et al.*, 2020). Devido à sua prevalência, a MPS I grave é relativamente bem compreendida e, portanto, os pacientes com essa forma são diagnosticados precocemente. O tratamento disponível (terapia de reposição enzimática) também influenciou a triagem mais amplamente realizada para MPS I (CLARKE *et al.*, 2020; WIŚNIEWSKA *et al.*, 2022).

2.2.1.2 MPS II - OMIM 309900 (Síndrome de Hunter)

Apresenta-se maiormente em homens. Dependendo da presença ou ausência de comprometimento cognitivo, a Síndrome de Hunter é clinicamente classificada como grave ou MPS-IIA (neurológica) ou leve ou MPS-IIB (não neuropática) (WIŚNIEWSKA *et al.*, 2022). Segundo os autores, pessoas com MPS-IIA podem apresentar comprometimento cognitivo progressivo, hiperatividade e agressividade. Sinais e sintomas aparecem nos primeiros meses de vida. Nos indivíduos com MPS-IIB, as manifestações da doença aparecem por volta dos quatro anos de idade e não há danos neurológicos.

Nestes indivíduos, inicialmente, o crescimento normal é interrompido. Características como macrocefalia, fâcies grosseiras, lábios grossos, narinas anormais e pescoço curto tornaram-se cada vez mais aparentes. Assim como também está presente mãos em forma de garra, hérnias umbilicais e inguinais, doença valvar cardíaca e problemas respiratórios. Com o tempo, as anormalidades relacionadas ao sistema esquelético tornam-se cada vez mais enfatizadas, apresentando espessura óssea anormal, rigidez articular e formato anormal do tórax e da coluna (WIŚNIEWSKA *et al.*, 2022).

2.2.1.3 MPS III – OMIM 252930 (Doença de Sanfilippo)

Independentemente do subtipo da doença, os indivíduos com MPS III apresentam manifestações semelhantes. Anormalidades faciais, articulares e ósseas estão presentes, mas em menor grau do que os outros tipos de MPS. Inicialmente observa-se um atraso global de desenvolvimento da fala e infecções recorrentes de vias aéreas superiores (ouvido, nariz e garganta). Os indivíduos afetados também desenvolveram distúrbios convulsivos, problemas comportamentais, crescimento excessivo de pelos, problemas cardíacos, esqueléticos, respiratórios e auditivos. Na adolescência, o agravamento da saúde acontece, levando ao aumento de quedas e da imobilidade. Geralmente acontece há necessidade do uso de sonda enteral por dificuldade de deglutição e demência. A morte geralmente ocorre na adolescência (SEKER *et al.*, 2021; WIŚNIEWSKA *et al.*, 2022).

2.2.1.4 MPS IV - OMIM 253000 (Síndrome de Morquio)

A MPS IV pode ser dividida em A e B. Em ambos os casos, o desenvolvimento de numerosas anormalidades esqueléticas é observado, bem como a ausência de alterações neurológicas (ONÇAG *et al.*, 2020; ZHOU *et al.*, 2020). A MPS IVA apresenta-se de forma mais severa do que a MPS IVB (SUAREZ-GUERRERO *et al.*, 2016; WIŚNIEWSKA *et al.*, 2022; ZHOU *et al.*, 2020).

Em ambos os tipos de MPS tipo IV pode-se encontrar traços faciais grosseiros, estatura menor para a idade, articulações mais rígidas e opacidade corneana. Com menos frequência está presente a microcefalia, testa proeminente, depressão da ponte nasal, problemas pulmonares e hérnias na virilha ou no umbigo. Em casos mais graves, a disostose múltipla pode se manifestar (SUAREZ-GUERRERO *et al.*, 2016; WIŚNIEWSKA *et al.*, 2022; ZHOU *et al.*, 2020).

Os indivíduos com síndrome de Mórquio normalmente vivem cerca de 20 a 30 anos. As principais causas de morte nesse grupo são as valvopatias e as cardiomiopatias (ONÇAG *et al.*, 2020).

2.2.1.5 MPS VI OMIM 253200 (Doença de Maroteaux-Lamy)

Afeta principalmente o sistema esquelético. Se alguma disfunção neurológica ocorresse, seria resultado de anormalidades secundárias. Os sintomas típicos da MPS IV incluem características faciais grosseiras, disostose múltipla, baixa estatura,

disfunção motora, defeitos oculares, problemas de ouvido, nariz e garganta, insuficiência circulatória e respiratória (SUAREZ-GUERRERO *et al.*, 2016; TOMANIN *et al.*, 2018; WIŚNIEWSKA *et al.*, 2022).

Os sintomas em casos graves aparecem desde o nascimento, e casos mais leves podem ser diagnosticados após 3 anos. Embora a deficiência intelectual não se desenvolva, alguns problemas do SNC podem aparecer, como compressão da medula óssea, espessamento meníngeo, hidrocefalia (GIUGLIANI *et al.*, 2021; SUAREZ-GUERRERO *et al.*, 2016; TOMANIN *et al.*, 2018; WIŚNIEWSKA *et al.*, 2022).

2.2.1.6 MPS VII OMIM 253220 (Síndrome de Sly)

É um dos subtipos de MPS que é menos comum (GIUGLIANI *et al.*, 2021). Indivíduos com MPS VII apresentam sintomas visíveis ao nascimento, diferenciando dos demais tipos de MPS (WINIEWSKA *et al.*, 2022). Um deles é a hidropsia fetal não imune (NIHF), que apresenta ascite, hepatoesplenomegalia, edema de membros, atraso no desenvolvimento cerebral, hipoplasia pulmonar e ventrículos aumentados (MONTAÑO *et al.*, 2016; WINIEWSKA *et al.*, 2022). Outras características distintivas incluem características faciais espessadas, displasia esquelética, displasia cardíaca e respiratória, hepatoesplenomegalia, otite frequente e deficiência, que já são perceptíveis em recém-nascidos (MONTAÑO *et al.*, 2016). A maioria dos indivíduos com MPS VII apresentam dimorfismo típico, baixa estatura, displasia esquelética, hérnias, hepatoesplenomegalia e uma parcela significativa apresenta comprometimento cognitivo (GIUGLIANI *et al.*, 2021).

2.2.1.7 MPS IX OMIM 601492 (Síndrome de Natowicz)

Essa síndrome é muito rara, tanto que apenas 4 casos foram relatados na literatura, tendo sido descrita pela primeira vez em 1996 (SHAPIRO; EISENGART, 2021; WINIEWSKA *et al.*, 2022).

2.2.2 Osteogênese imperfeita (OI)

A OI é uma doença do tecido conjuntivo fenotipicamente e genotipicamente heterogênea. A doença é caracterizada por uma redução do tecido conjuntivo, que pode ser de baixa qualidade ou totalmente ausente, esta deficiência pode criar hiper mobilidade articular, ossos quebradiços, que podem fraturar sem causa e afetar o crescimento da mandíbula e dos dentes. A anomalia genética é também denominada “doença dos ossos de vidro” (SILLENCE *et al.*, 1979; VAN DIJK; SILLENCE, 2014). A incidência de OI na população é cerca de um em 10.000 a 20.000 nascidos vivos (JOVANOVIC *et al.*, 2022; MARINI *et al.*, 2017). No Brasil, há uma estimativa de 13.000 indivíduos com OI (OGAWA, 2013).

Na maioria dos casos, a OI têm associação com as variações patogênicas COL1A1 e COL1A2, genes responsáveis pela codificação do colágeno tipo I, e aproximadamente 25% dos casos estão associados a outros genes que também estão ligados à biossíntese do colágeno, ou na diferenciação osteoblástica e mineralização óssea (MAROM *et al.*, 2020; RAUCH; GLORIEUX, 2004).

A apresentação clínica é a primeira forma de diagnosticar a OI. A história do paciente pode incluir fraturas pré-natais ou fraturas na história familiar. Em alguns casos o diagnóstico pode ser feito na fase pré-natal do paciente, e em outros após o nascimento ou na primeira infância (MARINI *et al.*, 2017). Indivíduos com OI têm crescimento ósseo deficiente, baixa estatura, osteopenia, deformidades ósseas progressivas, maior possibilidade de fraturas, esclera azulada e perda auditiva progressiva (JOVANOVIC *et al.*, 2022; MARINI *et al.*, 2017; RAUCH; GLORIEUX, 2004).

A OI está associada a uma prevalência significativa de alterações craniofaciais e dentárias. As anomalias dentárias mais prevalentes na OI são: dentinogênese imperfeita (DI), má oclusão, taurodontismo (câmaras pulparestendidas apicalmente), agenesia, impactação dentária, hipoplasia de esmalte, microdontia, rotação dentária, hipodontia, dilaceração radicular, atraso irruptivo dos segundos molares permanentes, coroa bulbosa, pedra pulpar e obliteração pulpar (PRADO *et al.*, 2022; TEIXEIRA *et al.*, 2021). As anomalias dentárias podem, às vezes, estar associadas com disfunções de mastigação e de fala, além de causarem problemas estéticos (MALMGREN *et al.*, 2020; PRADO *et al.*, 2022).

A dentinogênese imperfeita (DI) é a principal manifestação bucal associada à OI. É caracterizada pela presença de dentes com aspecto opalescente, causada pela dentina descolorida que foi formada de forma incompleta e que é visível com clareza através do esmalte. A fragilidade dos dentes provoca um desgaste dentário que também pode levar a um quadro de má oclusão (OKAWA *et al.*, 2017; TAQI *et al.*, 2021).

As alterações orofaciais presentes na OI incluem face triangular e hipoplasia de maxila e de mandíbula. Outras características presentes na OI são: má oclusão classe III de Angle, mordida aberta, mordida cruzada anterior e mordida cruzada posterior (GJØRUP *et al.*, 2023; PRADO *et al.*, 2022; TAQI *et al.*, 2021). Também são relatados seios esfenoidal e frontal ausentes de forma congênita e padrão de crescimento classe III (GJØRUP *et al.*, 2023). O crescimento ósseo anormal, postura e tamanho / peso da cabeça podem contribuir para o desenvolvimento de má oclusão, que tende a se tornar mais grave com o tempo (PRADO *et al.*, 2022; TEIXEIRA *et al.*, 2021).

A prevalência acentuada de anomalias dentárias e de má oclusão podem deixar os indivíduos com OI vulneráveis à doença cárie (NAJIRAD *et al.*, 2020; PRADO *et al.*, 2019, 2022; TEIXEIRA *et al.*, 2021; VETTORE *et al.*, 2020).

A OI não pode ser curada. O tratamento é baseado em sintomas e depende do tipo e gravidade das complicações (MARINI *et al.*, 2017). As opções de tratamento para a OI vão desde o controle dos sintomas, prevenção de fraturas e aumento da massa óssea, até fisioterapia e procedimentos cirúrgicos (correção de fraturas complexas e deformidades) (MAROM *et al.*, 2020). Os medicamentos normalmente usados são os bifosfonatos (padrão ouro). São indicados para aumentar a densidade óssea e evitar fraturas (BRASIL, 2022; MALMGREN *et al.*, 2020; MARINI *et al.*, 2017).

O tratamento odontológico para pacientes com OI muitas vezes pode ser complicado e precisa ser analisado com cautela principalmente quando houver necessidade de procedimento cirúrgico. É que um grande número de pacientes com OI fazem tratamento contínuo com bisfosfonato, e esse medicamento está associado à osteonecrose da mandíbula (OKAWA *et al.*, 2017; TAQI *et al.*, 2021). O bifosfonato também está associado ao atraso da maturação e erupção dos dentes (BRASIL, 2022; MALMGREN *et al.*, 2020).

A OI é classificada em quatro tipos, de acordo com o fenótipo e características do genótipo: tipo I (leve), tipo II (letal), tipo III (grave) e tipo IV (moderado) (SILLENCE *et al.*, 1979). A Sociedade Internacional de Displasias Esqueléticas sugeriu acrescentar a OI tipo V, que apresenta formação de calcificação progressiva das membranas interósseas nos antebraços e pernas (VAN DIJK; SILLENCE, 2014).

2.2.2.1 OI Tipo I

É o tipo de OI mais comum, correspondendo a 70,0% dos casos identificados com a doença. Tem a característica de se manifestar de forma mais branda dentre todos os tipos de OI. O indivíduo afetado começa a apresentar fraturas ósseas após o nascimento. Pode estar presente esclera azulada, surdez, hiperextensibilidade articular, deformidades esqueléticas, osteoporose, e rosto triangular. A frequência de fraturas dos ossos longos é menor (SILLENCE *et al.*, 1979; RAUCH; GLORIEUX, 2004; VAN DIJK; SILLENCE, 2014). Se houver ausência de DI é classificada como OI tipo I-A. Se apresentar DI é classificada como OI tipo I-B (RAUCH; GLORIEUX, 2004). Quando a DI está presente, a manifestação da OI é mais grave, e normalmente estão presentes grandes fraturas ósseas e deformidades ósseas, bem como estatura menor (VAN DIJK; SILLENCE, 2014).

2.2.2.2 OI Tipo II

Indivíduos com OI tipo II apresentam a variante mais grave da doença, sendo bastante rara, com uma incidência de 6: 100.000 nascidos vivos (O'CONNELL; MARINI, 1999; VAN DIJK; SILLENCE, 2014). Muitos dos recém-nascidos com esta doença morrem nos primeiros dias de vida ou nascem mortos (MARINI *et al.*, 2017; O'CONNELL; MARINI, 1999). Em torno da 20ª semana já se consegue observar a gravidade da doença a partir das inúmeras fraturas intra-uterinas. Dentre as manifestações clínicas estão deformidades dos ossos longos (ossos longos curtos) e acentuada deficiência de ossificação do crânio e ossos da face (SILLENCE *et al.*, 1979; VAN DIJK; SILLENCE, 2014). Estão presentes extrema fragilidade dos ossos, fraturas de costelas e fêmur e hipodensidade óssea. Formato facial triangular, esclera azulada, hidrocefalia progressiva também podem ser observados, além dos

membros curtos (O'CONNELL; MARINI, 1999; SILLENCE *et al.*, 1979). A doença está associada, com frequência, à quadros de insuficiência pulmonar, cardíaca e pneumonia (O'CONNELL; MARINI, 1999; SILLENCE *et al.*, 1979).

2.2.2.3 OI Tipo III

É um tipo grave da doença (VAN DIJK; SILLENCE, 2014). Está presente em aproximadamente 15,0% dos casos. Na OI tipo III estão presentes as seguintes características: baixa estatura, fraqueza muscular intensa, osteopenia generalizada, fragilidade e deformidade óssea progressiva, limitação da mobilidade, esclera azulada na infância (desaparece gradualmente com o passar dos anos) e perda auditiva (mais frequente em adultos). A DI pode estar presente. Pela presença de deformidades ósseas na base do crânio, em alguns casos pode haver compressão do tronco cerebral e presença de cifoescoliose. Essa compressão causa complicações graves, como tetraplegia e insuficiência respiratória. Por isso, diminui a expectativa de vida nesses casos (MARINI *et al.*, 2017; O'CONNELL; MARINI, 1999; RAUCH; GLORIEUX, 2004; SILLENCE *et al.*, 1979; VAN DIJK; SILLENCE, 2014).

2.2.2.4 OI Tipo IV

Possui uma prevalência de 5,0% na população com OI, sendo considerada uma variação comum da OI tipo I. A variedade fenotípica dos indivíduos diagnosticados com o tipo IV é grande. Ao nascer, pode aparecer uma esclera azulada, mas essa característica desaparecerá ainda na infância (VAN DIJK; SILLENCE, 2014).

Dentre as manifestações clínicas na OI tipo IV está a baixa estatura, esclera normal, diminuição da mobilidade, fragilidade óssea (fraturas vertebrais e ossos longos curvados), que tendem a diminuir com a puberdade (O'CONNELL; MARINI, 1999; SILLENCE *et al.*, 1979; VAN DIJK; SILLENCE, 2014). A perda auditiva não é comum. A DI pode estar presente (se houver presença de DI, será classificada como OI tipo IV-B. Se estiver ausente, será classificada como OI tipo IV-A) (SAEVES *et al.*, 2009).

2.2.2.5 OI Tipo V

Nessa variação de OI está presente a baixa estatura e esclera normal. Caracteriza-se por calcificação progressiva das membranas interósseas dos antebraços e pernas. Presença de hiperplasia de calo ósseo. É frequente a luxação da cabeça do rádio. Não está associada à presença de DI (VAN DIJK; SILLANCE, 2014).

2.3 Impacto das alterações ocluso-faciais na inclusão social dos indivíduos com doenças raras que afetam o desenvolvimento esquelético

Os indivíduos acometidos por doenças raras que afetam o desenvolvimento esquelético apresentam características próprias das doenças que os deixam mais vulneráveis a desenvolverem problemas oclusais e doenças bucais, como a cárie dentária e a doença periodontal. Essas morbidades podem provocar limitações fisiológicas (dificuldades para mastigar, falar, respirar), emocionais (percepção negativa de sua aparência e baixa autoestima) e, até mesmo, sociais (*bullying* e dificuldade de interação com outras pessoas). Todas essas questões podem estar associadas a sensação de desconforto e a um impacto funcional e estético, que afetam, de forma negativa, a qualidade de vida das pessoas com doença rara e também da família que estão inseridas (BALLIKAYA *et al.*, 2018; BODE *et al.*, 2022; BOGART *et al.*, 2022; FOSTER *et al.*, 2016; MOLINA-GARCÍA *et al.*, 2016; NAJIRAD *et al.*, 2020; PRADO *et al.*, 2019; SARMENTO *et al.*, 2017; SJÖGREEN *et al.*, 2015; TEIXEIRA *et al.*, 2020; VETTORE *et al.*, 2020).

A presença de uma doença que afeta a aparência craniofacial numa criança pode afetar adversamente a sua própria imagem corporal desde cedo, começando com um prejuízo na qualidade da interação mãe-bebê com implicações posteriores para a imagem corporal e autoestima da criança (RUMSEY, 2012). Nessa construção da autoestima influenciam também as respostas dos membros da família e de outras pessoas, frente às diferenças na aparência (RODGERS, 2012; RUMSEY, 2012). Diversos estudos ressaltaram a relação entre autoestima baixa, imagem corporal negativa e depressão (O'DEA, 2012; SEO *et al.*, 2022; SILVA *et al.*, 2019; SOLOMON-KRAKUS *et al.*, 2017; SOWISLO *et al.*, 2012).

As definições de imagem corporal incluem percepções, crenças, pensamentos, sentimentos e comportamentos de uma pessoa sobre seu corpo.

Essa é uma grande preocupação entre os jovens, crianças, adolescentes e jovens adultos, além de ser um componente importante da autoestima (O'DEA, 2012; SMOLAK, 2012). A maneira como o meio social reage a nossa aparência determina, em grande parte, como as pessoas se sentem em relação à própria imagem (DAVISON, 2012). Uma autoimagem positiva e um forte senso de autoestima provavelmente ajudarão os jovens a se sentirem mais satisfeitos com seus corpos, e são um importante fator de proteção em termos de melhor saúde mental e comportamento social (O'DEA, 2012).

Além de sofrerem com as consequências físicas da doença que possuem, crianças e adolescentes com deficiência física sofrem também, em sua grande maioria, com a estigmatização da aparência e episódios de *bullying* desde cedo (CARNEIRO *et al.*, 2023; JONES *et al.*, 2021; RIKLIN *et al.*, 2020). Uma pesquisa desenvolvida na Jordânia com 920 crianças mostrou uma relação significativa entre o *bullying* associado a características dentofaciais e os efeitos negativos sobre a saúde bucal e qualidade de vida (AL-OMARI *et al.*, 2014). De acordo com a literatura, a vitimização por *bullying* social e *cyberbullying* é mais prevalente entre as pessoas com deficiência do que entre aquelas sem deficiência (BOUS *et al.*, 2020; JONES *et al.*, 2021; KAVANAGH *et al.*, 2018; RIKLIN *et al.*, 2020; VISRAM *et al.*, 2019).

Crianças com deficiência, incluindo aquelas diagnosticadas com doenças raras, além de ter uma percepção negativa da própria imagem corporal e autoestima, também podem ser prejudicadas no desenvolvimento social (SHAPIRO *et al.*, 2015). Dentro dessa realidade pode estar presente a recusa de convívio social ou o uso excessivo de maquiagem, chegando a ser esse um fator estressor subjacente ao longo de toda a vida (MOLSTER *et al.*, 2016; RUMSEY, 2012; VISRAM *et al.*, 2019).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Comparar a prevalência de má oclusão e o perfil facial de crianças e adolescentes com doenças genéticas raras que afetam o desenvolvimento esquelético com crianças e adolescentes normotípicos.

3.2 Objetivos específicos

Verificar a prevalência de má oclusão e anomalias dentárias nas crianças e adolescentes com doenças raras e normotípicas.

Identificar as características do perfil facial das crianças e adolescentes com doenças raras e normotípica.

4 METODOLOGIA EXPANDIDA

O presente estudo é parte de uma pesquisa mais ampla, cuja coleta de dados foi realizada entre fevereiro e dezembro de 2019.

4.1 Desenho de estudo

Foi realizado um estudo quantitativo observacional transversal com um grupo de crianças e adolescentes diagnosticadas com doenças genéticas raras (MPS e OI) e um grupo de comparação composto por crianças e adolescentes normotípicos. Em ambos os grupos, houve a participação dos pais/responsáveis.

Os dados foram obtidos por meio de um exame orofacial das crianças/adolescentes e por meio de um questionário respondido pelos pais/responsáveis (dados individuais e comportamentais, bem como histórico médico e odontológico das crianças/adolescentes).

4.2 Campo da pesquisa

A coleta de dados foi conduzida nos ambulatórios médicos de serviços de referência e unidades de atendimento especializado em MPS e OI em cinco estados brasileiros (Ceará, Espírito Santo, Minas Gerais, Rio de Janeiro e São Paulo). As crianças/adolescentes normotípicos foram recrutados em outros ambulatórios dos mesmos hospitais. Nenhum local disponibilizava atendimento odontológico local.

Os locais foram selecionados por conveniência geográfica e viabilidade para a pesquisa de campo. Os pesquisadores tentaram coletar dados em unidades de atendimento presentes em outros estados brasileiros. No entanto, os profissionais contatados não demonstraram interesse para contribuir com a pesquisa, ou apresentaram requisitos de colaboração que impossibilitavam a coleta de dados nos locais em questão.

4.3 Considerações éticas

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

e CAAE 54755516.4.0000.5149 [OI]) (ANEXO B). Os adolescentes com idade entre 18 e 19 anos (sem deficiência intelectual) e pais/responsáveis que concordaram participar da coleta de dados, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (APÊNDICE A / APÊNDICE B). Os participantes na faixa etária de 8 a 17 anos e aqueles com 18 e 19 anos e deficiência intelectual (mas com capacidade de entendimento e interação) assinaram o termo de assentimento livre e esclarecido (APÊNDICE C).

Se algum participante submetido ao exame clínico fosse identificado com alguma demanda de cuidado odontológico, ele(a) e/ou o responsável era comunicado sobre a necessidade e orientado quanto às unidades básicas de saúde (UBS), ou instituições de ensino superior, que disponibilizavam atendimento odontológico gratuito para pacientes com deficiência na cidade ou região.

4.4 População do estudo

Devido à dificuldade em mapear indivíduos com doenças genéticas raras, ainda não há registros disponíveis no Brasil que caracterizem a população com MPS e OI, assim como a determinação de uma amostra significativa (DEPS *et al.*, 2021; IRIART *et al.*, 2019; PRADO *et al.*, 2019; TEIXEIRA *et al.*, 2021). Por isso, optou-se por uma amostra de conveniência do universo de pacientes com MPS e OI atendidos nos locais escolhidos.

Utilizando os registros de pacientes com MPS e OI obtidos em cada uma das unidades selecionadas, os pais/responsáveis foram contatados por telefone ou e-mail. Eles receberam esclarecimentos prévios sobre a pesquisa e foram convidados a participarem do estudo com os filhos. Os horários para a coleta de dados eram agendados conforme a disponibilidade de todos.

A coleta de dados foi conduzida em uma das salas de atendimento dos ambulatórios médicos e estavam presentes naquele momento um pesquisador, um auxiliar, a criança/adolescente com MPS/OI e o responsável. Em São Paulo, Minas Gerais e Espírito Santo a responsável pela coleta de dados foi a pesquisadora TDD. ACBO conduziu a coleta de dados no Rio de Janeiro e no Ceará. FR realizou e coletou dados em Minas Gerais e São Paulo.

4.5 Critérios de elegibilidade

As duas condições genéticas (MPS e OI) foram selecionadas devido à prevalência alta de alterações dentofaciais associadas. Além disso, devido a pesquisas prévias com essas duas doenças raras, a clínica odontológica para crianças e adolescentes com deficiência da UFMG presta atendimento para pacientes com MPS e OI desde 2014.

Foram considerados os seguintes critérios de inclusão para os participantes:

- a) Crianças/adolescentes com MPS e os pais/responsáveis;
- b) Crianças/adolescentes com OI e os pais/responsáveis;
- c) Crianças/adolescentes na faixa etária de 2 a 19 anos com MPS, OI e normotípicos;
- d) Indivíduos sem doenças raras e sem outras alterações clínicas/sensoriais (deficiência física/mental, síndromes, transtorno do espectro autista, doenças crônicas/agudas, lesões progressivas ou neurodegenerativas) e os pais/responsáveis.

Os seguintes critérios de exclusão foram seguidos:

- a) Crianças/adolescentes com OI ou MPS e normotípicos que recusaram a realização do exame clínico odontológico, e pais/responsáveis;
- b) Crianças/adolescentes com OI ou MPS cujos pais/responsáveis se recusaram a responder o questionário.

4.6 Instrumento para coleta de dados

O questionário foi aplicado aos pais/responsáveis na forma de entrevista. O instrumento abordou aspectos individuais, sociodemográficos, comportamentais e a história médica e odontológica das crianças/adolescentes (APÊNDICE D). O questionário foi desenvolvido a partir de uma ampla revisão de literatura sobre o tema e com base em estudos prévios (PRADO *et al.*, 2019; DEPS *et al.*, 2021; TEIXEIRA *et al.*, 2021). As informações sobre o tipo de MPS e OI foram obtidas do prontuário médico.

A representação *étnico-racial* foi registrada a partir dos critérios do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) para cor da pele / raça: branca, preta, amarela, parda e indígena (PETRUCCELLI; SABOIA, 2013).

4.7 Exame clínico

Após o responsável preencher o questionário, era realizado o exame orofacial das crianças e adolescentes. Foram registrados dados relacionados à presença de má oclusão e a análise subjetiva do perfil facial (APÊNDICE E). Não foram feitos exames radiográficos.

O exame clínico foi realizado sob luz artificial [uso de lanterna de cabeça (*Petzl Zoom head lamp, Petzl America, Clearfield, UT, USA*)]. O examinado era posicionado em cadeira, cadeira de rodas ou maca. A equipe foi composta por uma examinadora, que conduzia o preenchimento do questionário e o exame clínico, e um anotador-organizador, que fazia os registros na ficha clínica, controlava o acesso dos participantes à sala de exame e organizava o material utilizado.

A examinadora utilizava o equipamento de proteção pessoal necessário na época (ano 2019): luvas, óculos de proteção, máscara, gorro e jaleco. Durante o exame foram utilizados os instrumentais clínicos “espelho bucal” (PRISMA®, São Paulo, SP, Brasil) e sonda IPC (Índice Periodontal Comunitário) (Golgran®, São Paulo, SP, Brasil). Gazes e algodão, utilizados durante o exame bucal, eram acondicionados em embalagens de plástico filme (tipo de polipropileno-polietileno) e esterilizados por método físico (autoclave).

4.8 Indicadores / Medidas

4.8.1 Análise facial

A análise facial foi realizada em norma frontal e norma lateral.

Para o exame da análise frontal do paciente, o examinador se posicionava em frente ao examinado. Eram avaliados os seguintes itens (FARKAS, 1994; REIS *et al.*, 2006; SUGUINO *et al.*, 1996):

- a) simetria facial: simetria entre o lado direito e o esquerdo da face levando em conta uma linha imaginária perpendicular ao plano infra-orbital passando pela glabella, nariz e lábios;
- b) proporção facial: adequada, inadequada. A altura vertical do terço médio da face (da crista supraorbital à base do nariz) deve ser igual à altura do terço inferior;
- c) altura facial anteroinferior (AFAI): adequada, reduzida, aumentada.

Na análise facial lateral, a examinadora se posicionava ao lado da criança/adolescente. Eram avaliados os seguintes itens] (FARKAS, 1994; SUGUINO *et al.*, 1996; REIS *et al.*, 2006):

- a) perfil facial: dolicofacial, mesofacial, braquifacial;
- b) convexidade facial: reto, côncavo, convexo;
- c) ângulo nasolabial: adequado, aberto, fechado (formado pela intersecção da linha do lábio superior e da linha que vai da columela ao subnasal);
- d) selamento labial passivo: presente, ausente;
- e) linha mento-pescoço: adequada, encurtada, alongada (intersecção entre a região submandibular e o pescoço).

4.8.2 Exame bucal

4.8.2.1 Má oclusão

Durante o exame bucal foi registrada a presença/ausência de má oclusão, que foi considerada presente quando houve o registro de pelo menos um dos seguintes itens (DEPS *et al.*, 2021; PRADO *et al.*, 2019; TEIXEIRA *et al.*, 2021):

- a) *overjet*: aumentado, protrusão, mordida cruzada anterior, ausente;
- b) *overbite*: mordida aumentada, mordida profunda, mordida aberta anterior, ausente, mordida topo a topo;
- c) mordida cruzada posterior.
- d) má oclusão de Angle.

Além disso, também foi avaliada a presença de apinhamento dentário, giroversão, e atresia dos arcos.

4.9 Fase de calibração

Essa fase foi realizada por meio do treinamento teórico e pela calibração prática. Três examinadoras foram treinadas previamente para a análise facial e exame bucal.

A formação teórica foi conduzida por uma profissional especialista em ortodontia (padrão ouro), com o uso de figuras e *slides* relacionados às condições clínicas a serem pesquisadas. Foi conduzida para verificação da concordância diagnóstica inter e intra-examinadora, com um intervalo de sete dias entre os dois momentos do treinamento. A partir dos valores kappa obtidos verificou-se que as examinadoras se encontravam treinadas para realizarem a etapa prática da calibração (análise facial= 0,89; má oclusão= 1,00).

O próximo passo foi a calibração prática das examinadoras, conduzida pela profissional especialista em ortodontia (padrão ouro), com um intervalo de 10 dias entre dois momentos de exame da análise facial e exame bucal. A calibração foi realizada com cinco adolescentes com doença rara (MPS ou OI) e cinco adolescentes sem doença rara, atendidos no Hospital das Clínicas da UFMG (HC-UFMG), em Belo Horizonte, Minas Gerais. A partir dos resultados foi calculado o índice Kappa. Os valores obtidos foram: análise facial= 0,78; má oclusão= 1,00).

4.10 Estudo piloto

O estudo piloto foi conduzido após a fase de calibração das examinadoras. Devido ao número limitado de crianças/adolescentes com MPS/OI, essa fase da pesquisa foi conduzida com cinco crianças/adolescentes com doenças raras e cinco normotípicos frequentadores do HC-UFMG, em Belo Horizonte. O objetivo foi avaliar a logística, a metodologia e os instrumentos utilizados para a coleta de dados.

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

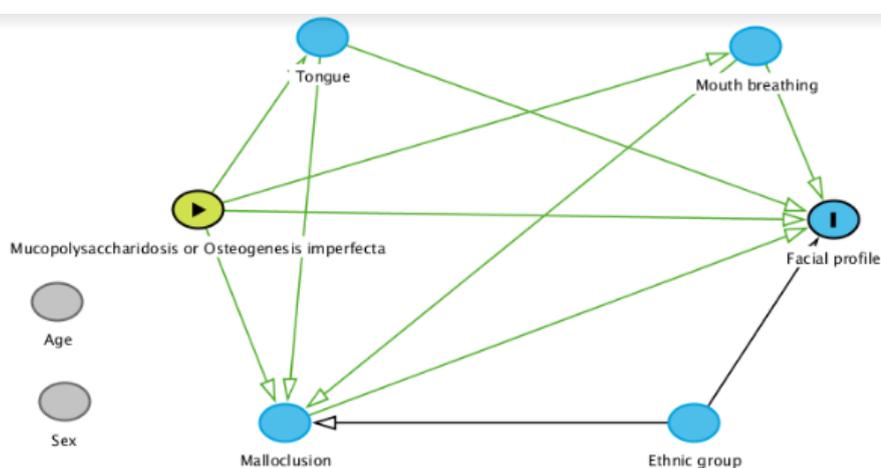
4.11 Estudo principal

Após as fases de calibração e estudo piloto, foi iniciado o estudo principal.

4.12 Directed Acyclic Graph (DAG)

Previamente a análise dos dados foi utilizado um método gráfico-teórico com representações visuais de pressupostos causais denominado *Directed Acyclic Graph* (DAG). O DAG é importante porque nos ajuda a seleccionar covariáveis para ajuste estatístico e auxilia na identificação de potenciais fatores de confusão para a relação causal em questão (AKINKUGBE *et al.*, 2016; PRADO *et al.*, 2019). De acordo com o modelo, não havia fatores de confusão para a associação entre as doenças raras que afetam o desenvolvimento esquelético e o perfil facial e a má oclusão (FIGURA 1).

Figura 1 - *Directed Acyclic Graph*.



Fonte: Elaborado pela autora, 2023

4.13 Processamento dos dados

Os dados obtidos durante a coleta foram devidamente organizados. Foram analisados por meio do *software Statistical Package for Social Science-SPSS®* (*SPSS for Windows*, versão 26.0, IBM Inc, Amonk, NY, EUA). Foram realizadas análises univariadas de frequência das alterações faciais e de má oclusão em ambos os grupos; considerando-se significância de 0,05.

5 RESULTADOS, DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Os resultados, a discussão e a conclusão do estudo serão apresentados na forma de artigo científico

5.1 Artigo

Análise das alterações orofaciais de crianças e adolescentes com doenças genéticas raras que afetam o desenvolvimento esquelético

Artigo a ser submetido no periódico XXXXXX
(Qualis - Odontologia XX / Fator de Impacto XXX)

Resumo

Objetivo: comparar a prevalência de má oclusão e o perfil facial de crianças e adolescentes com doenças genéticas raras que afetam o desenvolvimento esquelético com crianças e adolescentes normotípicos. **Metodologia:** foi realizado um estudo transversal, pareado por idade e sexo, com 152 crianças e adolescentes na faixa etária de dois a 19 anos, sendo 76 com doenças genéticas raras ([MPS (n=19) / OI (n=57)], e 76 sem doença genética rara; e os pais/responsáveis. As crianças/adolescentes com doenças raras foram recrutadas em ambulatórios médicos de serviços especializados em doenças genéticas de cinco estados brasileiros (Ceará, Espírito Santo, Minas Gerais, Rio de Janeiro e São Paulo). O grupo sem doença rara foi recrutado em outros ambulatórios dos mesmos hospitais. Foi realizado o exame bucal das crianças/adolescentes (presença de má oclusão) e a análise facial subjetiva do perfil facial. Os pais/responsáveis responderam um questionário sobre questões sociodemográficas, comportamentais e história médica/odontológica do filho. O *Directed Acyclic Graph* (DAG) foi utilizado para identificar possíveis variáveis de confusão. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Minas Gerais. **Resultados:** a média de idade das crianças/adolescentes foi de 8,9 anos ($\pm 4,6$). Não houve variáveis de confusão para a associação entre doenças raras e questões oclusais. O grupo com doenças raras apresentou maior prevalência de alterações de oclusão (apinhamento, giroversão, overjet negativo, overbite negativo, mordida cruzada anterior, mordida aberta anterior e má oclusão de classe III) quando comparado às crianças/adolescentes sem doença rara. As crianças/adolescentes com doenças raras apresentaram maior tendência a um perfil facial dolicofacial, convexo, com AFAI aumentada e proporções faciais inadequadas quando comparados aos indivíduos sem doença rara. **Conclusão:** crianças e adolescentes com doenças genéticas raras que afetam o desenvolvimento esquelético apresentaram prevalência maior de má oclusão e de alterações faciais, quando comparados às crianças/adolescentes sem doenças raras.

Palavras-chave: Doenças raras. Odontologia para pessoas com deficiência. Má oclusão. Análise facial subjetiva. Mucopolissacaridoses. Osteogênese Imperfeita.

Keywords: Rare diseases. Dental care for disabled. Malocclusion. Subjective facial analysis. Mucopolysaccharidoses. Osteogenesis Imperfecta.

INTRODUÇÃO

Uma doença é considerada rara quando acomete 65 pessoas a cada 100.000 habitantes (BOGART *et al.*, 2022). Embora sejam raros individualmente, quando os consideramos juntos podem afetar cerca de 3.5 - 8% da população (MOREIRA *et al.*, 2021; NGUENGANG-WACAP *et al.*, 2020). As doenças raras são principalmente de natureza genética, mas também podem ser resultado de infecções, alergias e causas ambientais (BOGART *et al.*, 2022; NGUENGANG-WACAP *et al.*, 2020; SJÖGREEN *et al.*, 2015). Estão associadas a outras comorbidades que comprometem as capacidades física, intelectual e comportamental (MOREIRA *et al.*, 2021; PRADO *et al.*, 2019; VETTORE *et al.*, 2020). As doenças genéticas raras que afetam o desenvolvimento esquelético como as mucopolissacaridoses (MPS) e a osteogênese imperfeita (OI) podem afetar a saúde geral, ocasionar alterações dentárias (PRADO *et al.*, 2019; 2022; SJÖGREEN *et al.*, 2015; TEIXEIRA *et al.*, 2021), e afetar a qualidade de vida (BOGART *et al.*, 2022).

As MPS são um grupo de doenças raras caracterizado por defeito ou falta das enzimas lisossômicas necessárias para quebrar os glicosaminoglicanos (GAGs). Portanto, são caracterizadas como doenças de depósito lisossomal (ZHOU *et al.*, 2020). As MPS podem afetar o aspecto físico, o desenvolvimento dos ossos, as habilidades físicas, a função de órgãos e sistemas e o desenvolvimento cognitivo (CARNEIRO *et al.*, 2023; ZHOU *et al.*, 2020). As principais alterações orais observados nos indivíduos com MPS são: alterações no número e anatomia dos dentes, defeitos de esmalte, atraso na erupção dos dentes permanentes, dentes não irrompidos, diastemas, má oclusão (mordida aberta anterior e mordida cruzada posterior), macroglossia, falta de selamento labial, respiração bucal, alterações na articulação temporomandibular, ramo mandibular curto, folículos dentais aumentados, bruxismo e cárie dentária (CARNEIRO *et al.*, 2023; DEPS *et al.*, 2021).

A OI também é um grupo de doenças hereditárias ocasionadas por mutações nos genes COL1A1 ou COL1A2, afetando tecidos que contém colágeno, incluindo o tecido ósseo (PRADO *et al.*, 2022; TEIXEIRA *et al.*, 2021; VETTORE *et al.*, 2020). Isso pode levar a um crescimento ósseo deficiente, baixa estatura, osteopenia, deformidades ósseas progressivas, maior probabilidade de fraturas, esclera azulada

e perda auditiva progressiva (FOSTER *et al.*, 2014). Os indivíduos com OI, de forma geral, se caracterizam por apresentar face triangular, com altura facial anterior inferior (AFAI) reduzida e terço superior da face aumentado, maloclusão de Angle e esquelética de classe III, mordida cruzada anterior e posterior, anomalias dentárias e craniofaciais, dentinogênese imperfeita (DI), taurodontismo, agenesia dentária e impactações dentárias (PRADO *et al.*, 2022; RAUCH; GLORIEUX, 2004). A presença de cárie dentária também se mostrou prevalente nessa população (TEIXEIRA *et al.*, 2021).

As MPS e a OI podem ocasionar maloclusões e problemas faciais que podem ter consequências físicas, psicológicas e sociais. Além disso, podem atrapalhar o correto funcionamento do sistema estomatognático, como a fala, a respiração e mastigação; podendo afetar a saúde geral e a qualidade de vida desses indivíduos (CARNEIRO *et al.*, 2023; PRADO *et al.*, 2019; 2022; DEPS *et al.*, 2021;). Tendo em vista as diversas consequências que as MPS e OI podem trazer para a vida das pessoas acometidas, torna-se relevante que os profissionais de saúde envolvidos nos cuidados diários reconheçam os padrões faciais e tipo de perfis faciais característicos desses pacientes, a fim de identificar essas alterações, realizar o correto referenciamento para um profissional especializado e que esse profissional esteja munido de informações necessárias para que possa desenvolver um plano de tratamento adequado. Atualmente, os estudos que objetivam identificar as características faciais de pessoas com MPS e OI são escassos na literatura (CARNEIRO *et al.*, 2023; PRADO *et al.*, 2022). Portanto, esse trabalho pode trazer informações úteis para toda a comunidade acadêmica, científica e médica/odontológica, contribuindo para o aumento de informações sobre os acometidos por essas doenças, e assim planejar melhores tratamentos; destacando que embora a MPS e a OI sejam raras no número de pessoas afetadas, os portadores são tão importantes quanto os normotípicos e os afetados por outro tipo de doenças.

Assim, o objetivo do presente estudo foi verificar as características do perfil facial e presença de má oclusão em crianças e adolescentes com doenças genéticas raras que afetam o desenvolvimento esquelético e comparar com crianças e adolescentes sem doenças genéticas raras. E a hipótese é que pacientes com doenças genéticas raras que afetam o desenvolvimento esquelético apresentam maiores problemas oclusais e faciais.

METODOLOGIA

Este artigo está de acordo com a iniciativa *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE) (VON ELM *et al.*, 2008).

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) (CAAE 01480212.4.0000.5149 [MPS] e CAAE 54755516.4.0000.5149 [OI]).

Desenho de estudo

Foi desenvolvido um estudo transversal com 152 crianças/adolescentes, sendo 76 com doenças genéticas raras que afetam o desenvolvimento esquelético [MPS (n=19) / OI (n=57)] e 76 sem doença rara, com idade entre dois e 19 anos e os pais/responsáveis. Os grupos foram pareados por idade e sexo. A coleta de dados foi realizada em ambulatórios médicos de serviços de referência e unidades de atendimento especializado em doenças genéticas raras de cinco estados brasileiros (Ceará, Espírito Santo, Minas Gerais, Rio de Janeiro e São Paulo). Crianças/adolescentes sem doenças raras foram recrutados em outros ambulatórios dos mesmos hospitais. Foi escolhida uma amostragem de conveniência do universo de pacientes com as doenças raras MPS e OI atendidos nos locais previamente selecionados. Os pais/responsáveis foram esclarecidos previamente sobre a pesquisa que estaria em desenvolvimento, sendo convidados a participarem do estudo com os filhos, nos locais em questão.

Para ser incluído no grupo controle a criança/adolescente não poderia ter nenhuma doença rara e nenhuma outra alteração clínica/sensorial (deficiência física/intelectual, síndromes, transtorno do espectro autista, doenças crônicas/agudas, lesões progressivas ou neurodegenerativas).

Foram considerados como critérios de inclusão as crianças/adolescentes com MPS, OI e normotípicos e os pais/responsáveis; na faixa etária de 2 a 19 anos. E os critérios de exclusão foram crianças/adolescentes com OI, MPS e normotípicos que recusaram a realização do exame clínico odontológico, e pais/responsáveis; e Crianças/adolescentes com OI, MPS e normotípicos; cujos pais/responsáveis se recusaram a responder o questionário.

Coleta de dados

Foi realizado o exame bucal das crianças/adolescentes (presença de má oclusão) e a análise do perfil facial. Os pais/responsáveis responderam um questionário com questões sociodemográficas, comportamentais e história médica/odontológica do filho). O instrumento foi adaptado a partir do questionário utilizado por Prado *et al.* (2019) e por Deps *et al.* (2021). Os dados foram coletados durante o ano 2019. O tipo de doença rara (MPS ou OI) foi confirmado por meio do relato dos pais/responsáveis.

Má oclusão

A presença de má oclusão foi registrada pela avaliação apinhamento dentário, giroversão, alterações de overjet/overbite, mordida cruzada anterior, mordida aberta anterior, atresia de arcos e má oclusão de Angle. Se o examinando possuía uma destas condições, ele era classificado com má oclusão (DEPS *et al.*, 2021; PRADO *et al.*, 2019; TEIXEIRA *et al.*, 2021).

Análise Facial

A análise facial foi realizada em norma frontal e norma lateral. Na análise frontal foi avaliada a simetria facial (simétrico ou assimétrico), a proporção facial (adequada/inadequada); e altura facial anteroinferior (AFAI) (adequado/ reduzido/ aumentado) (CARNEIRO *et al.*, 2018; FARKAS, 1994; REIS *et al.*, 2006). Em relação à análise lateral, foi avaliado o perfil facial (dolicofacial, mesofacial, braquifacial); a convexidade facial (reto, côncavo, convexo); o ângulo nasolabial [adequado/aberto/fechado]; o selamento labial passivo (presente/ausente) e a linha mento-pescoço [adequada/ encurtada/ alongada (intersecção entre a região submandibular e o pescoço)] (CARNEIRO *et al.*, 2018; FARKAS, 1994; REIS *et al.*, 2006).

Processo de calibração

A calibração de três examinadores foi realizada por meio do treinamento teórico e prático, e foi conduzida por um profissional especialista na área, padrão ouro. O treinamento teórico incluiu análise de imagens de má oclusão e análises facial. Verificou-se a concordância diagnóstica inter e intra-examinadora, com um intervalo de sete dias entre os dois momentos do treinamento. A calibração prática

ocorreu em dois momentos (intervalo de 10 dias), com cinco adolescentes com doenças raras (MPS/OI) e cinco adolescentes sem doença rara, em um dos locais selecionados para o estudo (Minas Gerais). A partir dos resultados foi calculado o índice Kappa. Os valores variaram de 0,78 e 1,00.

Estudo piloto

Essa etapa foi realizada com cinco crianças com MPS/OI e cinco normotípicas e os pais/responsáveis em um dos locais selecionados para o estudo (Minas Gerais). Não houve necessidade de mudanças referentes à metodologia do estudo. Sendo assim, os participantes do estudo piloto foram incluídos na amostra final.

Directed Acyclic Graph (DAG)

Previamente a análise dos dados foi utilizado um método gráfico-teórico com representações visuais de pressupostos causais denominado *Directed Acyclic Graph* (DAG). O DAG é importante porque nos ajuda a seleccionar covariáveis para ajuste estatístico e auxilia na identificação de potenciais fatores de confusão para a relação causal em questão (AKINKUGBE *et al.*, 2016; PRADO *et al.*, 2019). De acordo com o modelo, não havia fatores de confusão para a associação entre as doenças raras que afetam o desenvolvimento esquelético e o perfil facial e a má oclusão (Figura 1).

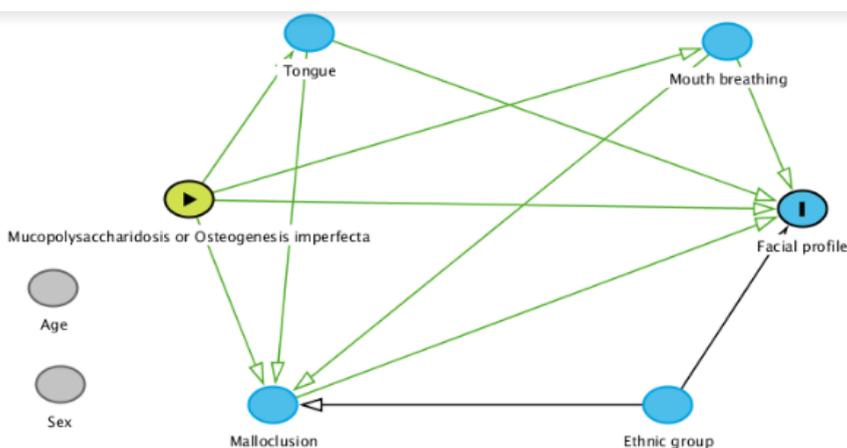


Figura 1 - *Directed Acyclic Graph*.

Análise estatística

Os dados foram analisados por meio do *software Statistical Package for Social Science-SPSS® (SPSS for Windows, versão 26.0, IBM Inc, Amonk, NY, EUA)*. Foram realizadas análises univariadas de frequência das alterações faciais e de má oclusão em ambos os grupos.

RESULTADOS

A média de idade das crianças/adolescentes foi de 8,9 anos ($\pm 4,6$). A Tabela 1 apresenta as características sociodemográficas, história odontológica e condição clínica dos participantes, de acordo com a condição genética. Não houve, pela análise do DAG, qualquer confundidor para se identificar a associação entre as doenças raras (MPS e OI) e as questões oclusais pesquisadas.

Tabela 1- Distribuição da amostra de acordo com as características sociodemográficas, história odontológica e condição clínica (n=152).

CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA	CONDIÇÃO GENÉTICA		
	Grupo com OI N=57 (100%)	Grupo com MPS N=19 (100,0%)	Grupo sem DR N= 76 (100%)
Sexo			
Masculino	32(56,1)	10(52,6)	36(47,4)
Feminino	25(43,9)	9(47,4)	40(52,6)
Idade (anos)			
2-12	46(80,7)	12(63,2)	60(78,9)
13-19	11(19,3)	7(36,8)	16(21,1)
Tratamento ortodôntico*			
Não	47(94,0)*	15(93,8)*	58(82,9)*
Sim	3(6,0)	1(6,3)	12(17,1)
Tipo de respiração			
Nasal	46 (80,7)	9(50,0)*	68(89,5)
Bucal	6(10,5)	9(50,0)	8(10,5)
Mista	5(8,8)	0	0
Tipo de dentição			
Decídua	16(28,1)	5(26,3)	20(26,3)
Permanente	26(45,6)	9(47,4)	36(47,4)
Mista	15(26,3)	5(26,3)	29(26,3)

* prévio ou em andamento / **missing values

Má oclusão

Os registros referentes ao exame de má oclusão das crianças e adolescentes com doenças raras e sem doença rara foram descritos na tabela 2. O grupo com

doenças raras foi diagnosticado com prevalência maior de má oclusão em comparação às crianças/adolescentes sem doenças raras.

Tabela 2- Distribuição da amostra de acordo com os tipos de má oclusão (n=152).

TIPOS DE MÁ OCLUSÃO	CONDIÇÃO GENÉTICA		
	Grupo com OI N=57 (100%)	Grupo com MPS N=19 (100,0%)	Grupo sem DR N= 76 (100%)
Apinhamento dentário			
Presente	27(47,4)	8 (42,1)	25 (32,9)
Ausente	30 (52,6)	11 (57,9)	51 (67,1)
Giroversão			
Presente	26 (45,6)	11 (57,9)	12 (15,8)
Ausente	31 (54,4)	8 (42,1)	64 (84,2)
Overjet /Trespasse horizontal			
Normal	18 (32,7)*	7 (36,8)*	56 (73,7)
Aumentado	1 (1,8)	1 (5,3)	16 (21,1)
Negativo	20 (36,4)	7 (36,8)	1 (1,3)
Nulo	16 (29,1)	4 (21,1)	3 (3,9)
Overbite/Trespasse vertical			
Normal	18 (32,7)*	4 (21,1)	51 (67,1)
Aumentado	4 (7,3)	1 (5,3)	12 (15,8)
Negativo	16 (29,1)	11 (57,9)	12 (15,8)
Nulo	17 (30,9)	3 (15,8)	1 (1,3)
Mordida Cruzada			
Posterior	9 (15,8)	4 (21,1)	7 (9,2)
Anterior	10 (17,5)	1(5,3)	1 (1,3)
Anterior e posterior	5 (8,8)	0	1 (1,3)
Ausente	33 (57,9)	14 (73,7)	67 (88,2)
Mordida Aberta			
Posterior	4 (7,1)*	0	1 (1,3)
Anterior	14 (25,0)	9 (47,4)	10 (13,2)
Anterior/Posterior	1 (1,8)	1 (5,3)	0
Ausente	37 (66,1)	9 (47,4)	65 (85,5)
Má oclusão de Angle			
Oclusão normal	4 (8,3)*	8 (42,1)	14 (18,4)
Classe I	14 (29,2)	4 (21,1)	41 (53,9)
Classe II, Divisão 1	2 (4,2)	1 (5,3)	10 (13,2)
Classe II, Divisão 2	0	1 (5,3)	6 (7,9)
Classe III	28 (58,3)	5 (26,3)	5 (6,6)
Atresia dos arcos			
Presente	18 (32,1)*	3 (15,8)	13 (17,1)
Ausente	38 (67,9%)	16 (84,2)	63 (82,9)

*missing values

Análise Facial

A tabela 3 exibe os resultados referentes à análise facial subjetiva das crianças e adolescentes. O grupo com doenças raras foi identificado com um maior percentual de alterações faciais.

Tabela 3- Distribuição da amostra de acordo com a análise facial subjetiva (n=152).

ANÁLISE FACIAL SUBJETIVA	CONDIÇÃO GENÉTICA		
	Grupo com OI (%)	Grupo com MPS (%)	Grupo sem DR (%)
Tipo facial			
Dolicofacial	36 (64,3)*	19 (100,0)	27 (35,5)
Mesofacial	20 (35,7)	0	39 (51,3)
Braquifacial	0	0	10 (13,2)
Simetria facial			
Simétrico	54 (96,4)*	19 (100,0)	75 (98,7)
Assimétrico	2 (3,6)	0	1 (1,3)
Perfil facial			
Reto	15 (26,8)*	4 (21,1)	24 (31,6)
Côncavo	22 (39,3)	0	8 (10,5)
Convexo	19 (33,9)	15 (78,9)	44 (57,9)
Proporção facial			
Adequada	24 (42,9)*	0	64 (84,2)
Inadequada	32 (57,1)	19 (100,0)	12 (15,8)
Ângulo nasolabial			
Adequado	45 (80,4)*	12 (63,2)	69 (90,8)
Aberto	7 (12,5)	3 (15,8)	5 (6,6)
Fechado	4 (7,1)	4 (21,1)	2 (2,6)
Altura Facial Anterior Inferior (AFAI)			
Adequada	22 (39,3)*	0	64 (84,2)
Reduzida	6 (10,7)	0	0
Aumentada	28 (50,0)	19 (100,0)	12 (15,8)
Selamento labial			
Presente	49 (86,0)	8 (42,1)	68 (89,5)
Ausente	8 (14,0)	11 (57,9)	8 (10,5)
Interposição de língua			
Presente	16 (29,6)*	9 (47,4)	13 (17,1)
Ausente	38 (70,4)	10 (52,6)	63 (82,9)
Linha queixo-pescoço			
Adequada	39 (69,6)*	16 (84,2)	68 (89,5)
Encurtada	0	3 (15,8)	5 (6,6)
Alongada	17 (30,4)	0	3 (3,9)

*missing values

DISCUSSÃO

As crianças e adolescentes com doenças raras que afetam o desenvolvimento esquelético apresentam características próprias da doença que os deixam mais vulneráveis a desenvolver problemas faciais e más oclusões (FOSTER *et al.*, 2014; PRADO *et al.*, 2019, 2022; SJÖGREEN *et al.*, 2015; TEIXEIRA *et al.*, 2021; VETTORE *et al.*, 2020). Isso pode causar limitações fisiológicas (dificuldades para mastigar, falar, respirar), emocionais (percepção negativa de sua aparência e baixa autoestima) e sociais (*bullying* e dificuldades de interação com outras

peçoas). A relevância deste trabalho reside no fato de que além de analisar problemas oclusais, que são comuns nessa parcela da população, ele mostra através de uma análise facial os vários problemas faciais que poderiam ter um impacto na qualidade de vida dessas crianças e adolescentes.

As más oclusões mais frequentes das crianças/adolescentes com doenças raras que participaram deste estudo foram a presença de apinhamento dentário e giroversões. O overjet e a sobremordida reduzida e negativa também foram frequentes nos grupos com OI e MPS comparados ao grupo normotípico. Nos participantes com MPS, mais da metade deles apresentou mordida aberta anterior, cruzada e também respiração bucal, assim como em estudos anteriores (VETTORE *et al.*, 2020; CARNEIRO *et al.*, 2023). Essas alterações ocorrem devido ao acúmulo de GAGs nas células das vias aéreas superiores, ocasionando a respiração bucal e consequente impacto na oclusão dentária, Além disso, a presença de macroglossia e anteriorização da língua também podem ser considerados fatores importantes para a ocorrência de mordida aberta anterior. Toda as características mencionadas podem ocasionar desconforto e impactar na aparência e na função, afetando de forma negativa a qualidade de vida dessa população (BOGART *et al.*, 2022; CACHIA-MINTOFF *et al.*, 2022; CARNEIRO *et al.*, 2023; DE BODE *et al.*, 2022; NAJIRAD *et al.*, 2020).

Quanto às características faciais, o tipo facial predominante em ambos os grupos com DR foi o dolicofacial, com AFAI aumentada e as proporções faciais inadequadas. Esses resultados corroboraram com estudos prévios realizados em indivíduos com MPS e OI (CARNEIRO *et al.*, 2023; FONSECA *et al.*, 2014; RIBEIRO *et al.*, 2015). Um estudo desenvolvido por Cachia-Mintoff *et al.* (2022), demonstrou que dos participantes com OI, 37% deles não se viam como atraentes por causa de seus dentes, boca ou rosto. Esses dados ressaltam a importância dos profissionais de saúde reconhecerem as características faciais desses indivíduos devido aos achados orofaciais, buscando tratamentos adequados para ajudá-los a melhorar sua satisfação com suas características faciais. Segundo alguns autores, o diagnóstico e o tratamento precoce melhora a qualidade de vida e os desfechos das doenças (AL-OMARI *et al.*, 2014; CARNEIRO *et al.*, 2018, 2023; DEPS *et al.*, 2021; PRADO *et al.*, 2019, 2022).

As definições de imagem corporal incluem percepções, crenças, pensamentos, sentimentos e comportamentos de uma pessoa sobre seu corpo.

Essa é uma grande preocupação entre as crianças, adolescentes e jovens; além de ser um componente importante da autoestima (AL-OMARI *et al.*, 2014; O'DEA, 2012; SMOLAK, 2012). Uma autoimagem positiva e um forte senso de autoestima provavelmente ajudarão os jovens a se sentir mais satisfeitos com seus corpos, e são um importante fator de proteção em termos de melhor saúde mental e comportamento social. Isso também é influenciado pela comparação de um corpo com outros (DAVISON, 2012; O'DEA, 2012). Segundo os autores, a baixa autoestima, a imagem corporal negativa e a depressão estão associadas.

A presença de uma doença que afeta a aparência craniofacial pode afetar adversamente a saúde mental materna, e assim impactar na qualidade da interação mãe-bebê com implicações posteriores para a imagem corporal e autoestima da criança. Também influenciam as respostas dos membros da família e de outras pessoas nas diferenças na aparência (RUMSEY, 2012). Os seres humanos desde bebês preferem rostos atraentes (SMOLAK, 2012). A maneira como as outras pessoas reagem à nossa aparência, e o meio social, determina em grande parte como nos sentimos em relação à nossa própria imagem (DAVISON, 2012). Isto resulta em crianças e adolescentes que não só sofrem com as consequências físicas de sua doença, mas também com a estigmatização de sua aparência e *bullying* desde cedo. Um estudo desenvolvido na Jordania, com 920 crianças, demonstrou uma relação significativa entre o *bullying* devido às características dentofaciais, e os efeitos negativos sobre a saúde bucal e qualidade de vida (AL-OMARI *et al.*, 2014). Outros estudos acharam que a vitimização por *bullying* social, e também *cyberbullying* foi mais prevalente entre as pessoas com deficiência do que entre os sem deficiência (BOUS *et al.*, 2020; JONES *et al.*, 2021; KAVANAGH *et al.*, 2018; RIKLIN *et al.*, 2020; VISRAM *et al.*, 2019). O que traz como consequência que crianças com deficiência, como as crianças com doenças raras que afetam o desenvolvimento esquelético, além de ter uma percepção negativa da sua própria imagem corporal e autoestima, também podem ser prejudicados no seu desenvolvimento social (SHAPIRO *et al.*, 2015). Nessa realidade pode ser incluída a reclusão social ou uso excessivo de maquiagem, chegando a ser um estressor subjacente presente ao longo da vida (MOLSTER *et al.*, 2016; RUMSEY, 2012; VISRAM *et al.*, 2019). Um estudo realizado com adolescentes com alguma alteração craniofacial mostrou que eles apresentaram valores normais de qualidade de vida, autoestima e imagem corporal, bem como demonstraram maior resiliência (RIKLIN

et al., 2020). Segundo os autores, os adolescentes foram identificados com a presença de estressores, como o *bullying*, que os levaram a desenvolver habilidades de enfrentamento para lidar com a intimidação.

De forma geral, a maioria dos indivíduos com deficiência é abordada apenas de forma biomédica funcional pela literatura (RUMSEY, 2012), e raramente são abordadas as necessidades psicossociais. Ao se concentrar apenas na função, não se enxerga o indivíduo como um todo, que também deseja melhorar suas características estéticas. Os profissionais da saúde devem fazer uso de mecanismos que possam contribuir para minimizar ao máximo as consequências emocionais de características faciais socialmente não aceitas.

Sabe-se que o principal papel da odontologia é promover uma boa saúde bucal e manter e/ou restaurar a função, considerando-se também a aparência estética. Em odontologia, os tratamentos ortodônticos tem como objetivo melhorar o alinhamento das arcadas dentárias, que tenham ótima relação entre si e que promovam uma face equilibrada e proporcional, e assim melhorar a satisfação do pacientes, dentro das possibilidades que temos e segundo as características particulares dos pacientes (CARNEIRO *et al.*, 2023; DEPS *et al.*, 2021; PRADO *et al.*, 2022). A intervenção ortodôntica possibilita uma melhora na má oclusão e função mastigatória desses pacientes se o tratamento for de forma precoce (CARNEIRO *et al.*, 2023; ONÇAG *et al.*, 2006; PRADO *et al.*, 2022). A maioria das crianças examinadas no presente estudo tinha entre dois a 12 anos de idade, e já manifestaram alterações faciais e de má oclusão. Isto abre uma janela de oportunidade para intervir ortodonticamente precocemente, e assim evitar que os problemas iniciais se perpetuem na adolescência e na idade adulta, que é a idade mais difícil para se atingir os resultados esperados. Prado *et al.* (2022), desenvolveram uma revisão sistemática analisando a correção da má oclusão em pessoas com OI, concluindo que os casos estudados mostraram que o tratamento da má oclusão, o tratamento ortodôntico ou cirurgia ortognática devidamente planejados são viáveis para indivíduos com OI, proporcionando resultados estéticos e funcionais satisfatórios com estabilidade adequada. Segundo Onçağ *et al.* (2006), em pacientes com MPS, os tratamentos ortodônticos eram viáveis, e que os tratamentos numa idade precoce tinham bons resultados em função e estética, mas que eram mais complexos pela fraca força contrátil dos músculos. Em cada caso,

pode-se argumentar que a qualidade de vida e a imagem corporal melhoraram se os procedimentos foram realizados, se são indicados e viáveis.

O estudo evidenciou que um número considerável de participantes com doenças raras nunca receberam tratamento ortodôntico. Isto pode estar relacionado ao fato dos pais colocarem as necessidades médicas gerais como prioridade, em detrimento dos cuidados odontológicos. Pode ser também por falta de orientação de outros profissionais de saúde envolvidos nos cuidados diários dessas crianças e adolescentes. Além disso, quando ocorre a busca por tratamento odontológico, muitas vezes essa busca acontece em resposta a alguma sintomatologia dolorosa. Por fim, os tratamentos ortodônticos dificilmente são realizados no sistema público de saúde, sendo as clínicas privadas o lugar mais provável para este tipo de tratamento ser realizado. Essa é uma realidade que limita ainda mais o acesso odontológico para os pacientes com doenças raras. Os custos médicos da própria doença limitam a capacidade dos pais de pagar por tratamentos preventivos, reabilitadores, ortodônticos e/ou estéticos.

É importante mencionar que existem estudos que mostraram a dificuldade de acesso a serviços de saúde para pacientes com doenças genéticas raras, o que constitui uma limitação para os cuidados nos serviços odontológicos (MOLSTER *et al.*, 2016; PRADO *et al.*, 2019). Isto também está ligado ao fato de que nem todos os profissionais da saúde, incluindo os dentistas, se sentem qualificados para cuidar de pessoas com doenças raras, o que constitui uma grande limitação quando procuram tratamentos orais (DEPS *et al.*, 2021; PRADO *et al.*, 2019; VETTORE *et al.*, 2020).

Algumas limitações do presente estudo precisam ser esclarecidas. Não é possível inferir relações de causa-efeito devido ao delimitamento transversal do estudo. Além disso, generalizações devem ser abordadas com cautela, devido à amostra de conveniência utilizada no estudo. No entanto, os pesquisadores incluíram um grupo de comparação e utilizaram a ferramenta DAG para identificar possíveis fatores de confusão e minimizar possíveis influências na relação entre os problemas bucais e a ausência/presença de DR. Recomendamos estudos futuros com uma metodologia longitudinal que possa avaliar vários fatores de risco que podem contribuir para a compreensão do perfil facial e as maloclusões.

O presente estudo buscou ressaltar a importância que a odontologia tem na equipe multiprofissional que assiste as crianças e adolescentes com doenças raras e a necessidade de capacitação de profissionais que possam atender esse grupo de

pacientes com o objetivo de melhorar a qualidade de vida deles, e não apenas para o bem-estar funcional, e sim para o bem-estar geral, incluindo a estética. É importante destacar que embora as doenças raras tenham sido ignoradas pela comunidade médica e farmacêutica durante muitos anos, as pessoas com doenças raras têm os mesmos direitos de serem atendidas e cuidadas pelo sistema de saúde, seguindo os princípios de saúde do SUS. Por isso é importante a formação constante de profissionais que possam atender às necessidades desse grupo populacional; também um maior investimento no acesso aos serviços de saúde, incluindo programas de saúde oral, bem como a divulgação de mais informação para dar visibilidade a estas doenças.

CONCLUSÃO

Verificamos que as crianças/adolescentes com doenças genéticas raras que afetam o desenvolvimento do esqueleto têm uma maior predisposição para o desenvolvimento de más oclusões como apinhamento dentário, giroversões, overjet reduzido e negativo, entre outros. Também verificamos uma maior frequência de proporções faciais inadequadas e tendência a um perfil dolicofacial com aumento da AFAI.

REFERÊNCIAS

1. BOGART, K. *et al.* Healthcare access, satisfaction, and health-related quality of life among children and adults with rare diseases. **Orphanet J Rare Dis.** vol. 17, n. 1, p. 196, 2022.
2. MOREIRA, M.C.N. *et al.* When rarity is an asset: political activism for the rights of persons with rare diseases in the Brazilian Unified National Health System. **Cad. Saúde Pública**, v.34, n.1, p. e00058017, 2018.
3. NGUENGANG, W. S. *et al.* Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. **Eur J Hum Genet**, v.28, p.165-173, 2020.
4. SJÖGREEN, L.; ANDERSSON-NORINDER, J.; BRATEL, J. Oral health and oromotor function in rare diseases--a database study. **Swed Dent J.**, v. 39, n.1, p. 23-37, 2015.
5. PRADO, H.V. *et al.* Assessing a possible vulnerability to dental caries in individuals with rare genetic diseases that affect the skeletal development. **Orphanet J Rare Dis.**, v.14, n.1, 145, 2019.
6. VETTORE, M.V. *et al.* Rare genetic diseases affecting skeletal development and oral health disparities among children and adolescents: a pathway analysis. **Int Dent J.**, v. 70, n. 6, p. 469-476, 2020.
7. PRADO, H.V. *et al.* Malocclusion in individuals with osteogenesis imperfecta: A systematic review and meta-analysis. **Oral Dis.**, v. 28, n. 2, p. 314-325, 2022.
8. ZHOU, J. *et al.* A basic understanding of mucopolysaccharidosis: incidence, clinical features, diagnosis, and management. **Intractable Rare Dis Res.** Vol.9, n.1, p.1-9, 2020.

9. CARNEIRO, N.C.R. *et al.* Facial and cephalometric features of individuals with mucopolysaccharidosis: a cross-sectional study. **Cleft Palate Craniofac J.** v. 60, n. 1, p. 55-62, 2023.
10. DEPS, T.D. *et al.* Oral health of Brazilian individuals with mucopolysaccharidosis. **Eur Arch Paediatr Dent**, v. 22, n.1, p. 13-19, 2021.
11. FOSTER, B.L. *et al.* Rare bone diseases and their dental, oral, and craniofacial manifestations. **J Dent Res.**, v. 93, n. 7, p. 7s-19s, 2014.
12. RAUCH, F.; GLORIEUX, F.H. Osteogenesis imperfecta. **Lancet.**, v.363, n. 9418, p.1377-1385, 2004.
13. VON, E.L.M. *et al.* The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. **J Clin Epidemiol.** v. 61, n.4, p. 344-349, 2004.
14. FARKAS, L.G. Examination. In: FARKAS LG (Ed). *Anthropometry of the head and face.* 2nd ed. New York: Raven Press, 1994. p.3-56.
15. REIS, S.A.B. *et al.* Subjective Facial Analysis. **Rev. Dent. Press Ortodon. Ortop. Facial.**, v.11, n.5, p.159-172, 2006.
16. AKINKUGBE, A.A. Directed Acyclic Graphs for oral disease research. **J Dent Res**, v.95, n.8, p.853-859, 2016.
17. CACHIA MINTOFF, J.M.; RIDDINGTON, M.; PAREKH, S. Oral health-related quality of life in children with osteogenesis imperfecta. **Eur Arch Paediatr Dent**, v. 23, n.2, p.261-270, 2022.
18. BODE, C.J. *et al.* Orofacial abnormalities in mucopolysaccharidosis and mucopolysaccharidosis type II and III: A systematic review. **JIMD Rep.** vol.63, no.6, pp. 621-629, 2022.

19. NAJIRAD, M. *et al.* Malocclusion traits and oral health-related quality of life in children with osteogenesis imperfecta: A cross-sectional study. **J Am Dent Assoc.**, v. 151, n. 7, p. 480–490.e2, 2020.
20. FONSECA, F.R. *et al.* Patients with mucopolysaccharidosis have tendencies towards vertical facial growth. **J Oral Maxillofac Surg.**, v.72, n.12, p.2539-46, 2014.
21. RIBEIRO, E.M. *et al.* A clinical multicenter study of orofacial features in 26 brazilian patients with different types of mucopolysaccharidosis. **Cleft Palate Craniofac J.**, v. 52, n.3, p.352-358, 2015.
22. ROUSSEAU, M. *et al.* Facial morphology analysis in osteogenesis imperfecta types I, III and IV using computer vision. **Orthod Craniofac Res.**, v.24, Supl.2, p. 92-99, 2021.
23. AL-OMARI, I.K. *et al.* Impact of bullying due to dentofacial features on oral health-related quality of life. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2014; 146(6):734-9.
24. O'DEA, J.A. Body image and self-esteem. In: CASH T. **The Encyclopedia of body image and human appearance.** Academic Press, 2012, 938 pag. Cap 21. Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123849250000213>. Acesso: 14 mar. 2023.
25. SMOLAK, L. Body image development - Girl children. In CASH T. **The encyclopedia of body image and human appearance.** Academic Press, 2012, 938 pag. Cap 32. Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978012384925000033X>. Acesso: 14 mar. 2023.
26. DAVISON, T.E. Body image em social context. In: CASH T. **The encyclopedia of body image and human appearance.** Academic Press, 2012, 938 pag. Cap 37. Disponível em

<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123849250000237>>.

Acesso: 14 mar. 2023.

27. RUMSEY, N.J.K. Congenital craniofacial and maxillofacial malformations. In: CASH T. **The encyclopedia of body image and human appearance**. Academic Press, 2012, 938 pag. Cap. 50. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123849250000559>
Acesso em: 16 mar. 2023.
28. BOUS, R.M. *et al.* Psychosocial adjustments among adolescents with craniofacial conditions and the influence of social factors: A multi-informant study. **Cleft Palate Craniofac J.**, v. 57, n. 5, p. 624-636, 2020.
29. JONES, A.; PLUMB, A.M.; SANDAGE, M.J. Social media as a platform for cyberbullying of individuals with craniofacial anomalies: A preliminary survey. **Lang Speech Hear Serv Sch.**, v.52, n.3, p.840-855, 2021.
30. KAVANAGH, A. *et al.* Gender, parental education, and experiences of bullying victimization by Australian adolescents with and without a disability. **Child Care Health Dev.** vol. 44, n. 2, p. 332-341, 2018.
31. RIKLIN, A.C.E. *et al.* Examining the psychosocial needs of adolescents with craniofacial conditions: A mixed-methods approach. **Cleft Palate Craniofac J.** v.57, n.2, p.177-185, 2020.
32. VISRAM S.M. *et al.* Qualitative study to identify issues affecting quality of life in adults with craniofacial anomalies. **Br J Oral Maxillofac Surg.**, v.57, n.1, p.47-52, 2019.
33. SHAPIRO, D.N. *et al.* Using the patient reported outcomes measurement information system to evaluate psychosocial functioning among children with craniofacial anomalies. **Plast Reconstr Surg.** v.135, n.6, p.1673-1679, 2015.
34. MOLSTER, C. *et al.* Survey of healthcare experiences of Australian adults living with rare diseases. **Orphanet J Rare Dis.** v.11, p.30, 2016.

35. ONÇAG, G.; ERTAN, E.A.M.; CAL, E. Multidisciplinary treatment approach of Morquio syndrome (Mucopolysaccharidosis Type IVA). **Angle Orthod.**, v.76, n.2, p.335-340, 2006.
36. VALIATHAN, M. *et al.* Craniofacial Orthodontic Experience in CODA-Accredited Orthodontic Residency Programs. **Cleft Palate Craniofac J.** v.60, n.3, p.313-318, 2023.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As crianças e adolescentes com doenças raras possuem várias alterações progressivas e sistêmicas que podem se manifestar de forma leve a severa, confirme o tipo de alteração genética envolvida na doença. Muitas manifestações dessas doenças acontecem na região orofacialface, podendo provocar problemas no sistema estomatognático, com alterações na fala, respiração e mastigação dos indivíduos afetados, além de comprometimento da estética facial.

No presente estudo, a grande maioria das alterações orofaciais identificadas nas crianças e adolescentes com doenças raras que afetam o desenvolvimento esquelético são características inerentes à OI e MPS.

Por serem doenças raras, a literatura ainda é escassa no que diz respeito às informações relacionadas às alterações faciais, ósseas e dentárias presentes nessas doenças. A presente pesquisa evidenciou que características estéticas e o perfil facial das crianças e adolescentes com OI e MPS indivíduos com MPS estão relacionadas com as alterações ósseas e dentárias presentes nessas duas raras. Por isso, é essencial, que esses pontos sejam analisados em conjunto para um melhor diagnóstico e um plano de tratamento efetivo das más oclusões. Em alguns casos, a presença de um número acentuado de alterações dentárias e maxilomandilares pode levar à necessidade, quando possível e viável, de intervenção cirúrgica para atenuar ou corrigir essas essas alterações.

O estudo enaltece o quanto o diagnóstico e o tratamento precoce das alterações orofaciais podem promover um desenvolvimento mais harmônico e funcional das alterações orofaciais das crianças e adolescentes com doenças raras que afetam o desenvolvimento esquelético, bem como melhora da estética facial e dentária. Conseqüentemente, ocorrerá uma melhora significativa da qualidade de vida dessa parcela da população e na inclusão social. A correção da mordida aberta anterior, por exemplo, pode melhorar do selamento labial, e até mesmo remover interferências fonéticas e fonológicas.

As doenças genéticas raras não possuem cura. Por isso, cuidado dos pacientes diagnosticados com uma dessas doenças é sempre um desafio para as equipes profissionais, envolvidas no cuidado das crianças e adolescentes diagnosticadas com alguma doença rara. É importante que aconteça uma integração da Odontologia junto as demais áreas profissionais envolvidas no cuidado dessa

parcela da população. Essa assistência integral possibilitará que se consiga um padrão de qualidade assistencial compatível com as necessidades singulares dessa parcela da população.

REFERÊNCIAS

AKINKUGBE, A.A. *et al.* Directed Acyclic Graphs for oral disease research. **J Dent Res.**, v.95, n.8, p.853-859, 2016.

AL-OMARI, I.K.; AL-BITAR, Z.B.; SONBOL, H.N. *et al.* Impact of bullying due to dentofacial features on oral health-related quality of life. **Am J Orthod Dentofacial Orthop.** v.146, n. 6, p. 734-9, 2014.

AURELIANO, W.A. Trajetórias Terapêuticas Familiares: doenças raras hereditárias como sofrimento de longa duração. **Ciênc saúde coletiva.**, v.23, n.2., p.369-380, 2018.

BALLIKAYA, E. *et al.* Oral health status in patients with mucopolysaccharidoses. **Turk J Pediatr**, v.60. n.4, p.400-406, 2018.

BODE, C.J.; DOGTEROM, E.J.; ROZEBOOM, A.V.J. *et al.* Orofacial abnormalities in mucopolysaccharidosis and mucopolipidosis type II and III: A systematic review. **JIMD Rep.** v.63, n.6, p.621-629, 2022.

BOGART, K. *et al.* Healthcare access, satisfaction, and health-related quality of life among children and adults with rare diseases. **Orphanet J Rare Dis.**, v.17, n. 1, p.196, 2022.

BOUS, R.M.; *et al.* Psychosocial adjustments among adolescents with craniofacial conditions and the influence of social factors: A multi-informant study. **Cleft Palate Craniofac J.**, v. 57, n. 5, p. 624-636, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Biblioteca Virtual em Saúde. **Dia Mundial das Doenças Raras**. 2019. Disponível em: <<http://bvsms.saude.gov.br/ultimas-noticias/2909-28-02-dia-mundial-das-doencas-raras>>. Acesso em: 26 abr. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteogênese Imperfeita**. Brasília, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/20220527_relatorio_pcdt_osteogenese_imperfeita_cp_32.pdf>. Acesso: 20 jun. 2023.

BRASIL. Portaria nº 199, de 30 de janeiro de 2014. **Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS)**. 2014. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html. Acesso: 20 mar. 2023.

CACHIA MINTOFF, J.M.; RIDDINGTON, M.; PAREKH, S. Oral health-related quality of life in children with osteogenesis imperfecta. **Eur Arch Paediatr Dent**, v.23, n.2, p.261-270, 2022.

CARNEIRO, E.N. *et al.* Perception of facial profile attractiveness of a brown subject displaying different degrees of lip projection or retrusion, in the city of Salvador/Bahia. **Dental Press J Orthod.** v.23, n.2, p.62-67, 2018.

CARNEIRO, N.C.R.; ABREU, L.G.; MILAGRES, R.M.C. *et al.* Facial and cephalometric features of individuals with mucopolysaccharidosis: a cross-sectional study. **Cleft Palate Craniofac J.**, v.60, n.1, p.55-62, 2023.

ÇELİK, B. *et al.* Epidemiology of Mucopolysaccharidoses Update. **Diagnostics (Basel)**. v.11, n.2, p.273, 2021.

CLARKE, L.A. *et al.* Newborn screening for mucopolysaccharidosis I: moving forward learning from experience. **Int J Neonatal Screening.**, v.6, n.4, p.91, 2020.

DAVISON, T.E. Body image em social context. In: CASH T. **The encyclopedia of body image and human appearance.** Academic Press, 2012, 938 pag. Cap 37. Disponível em <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123849250000237>>. Acesso: 14 mar. 2023.

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

FARKAS, L.G. Examination. In: FARKAS, L.G. (Ed). **Anthropometry of the head and face.** 2nd ed. New York: Raven Press, 1994. p.3-56.

FEDERHEN, A.; BATISTA, C.C.C.; BURIN, M. *et al.* MPS I and MPS II: Minimal estimated incidence in Brazil and comparison to the rest of the world. **Mol Genet Metab.**, v.114, p.S43, 2015.

FONSECA, F.R. *et al.* Patients with mucopolysaccharidosis have tendencies towards vertical facial growth. **J Oral Maxillofac Surg.**, v.72, n.12, p.2539-46, 2014.

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

GIUGLIANI, R.; BARTH, A.L.; DUMAS, M.R.C. *et al.* Mucopolysaccharidosis VII in Brazil: natural history and clinical findings. **Orphanet J Rare Dis.** v.16, n.1, p.238, 2021.

GIUGLIANI, R. *et al.* Terapia de reposição enzimática para as mucopolissacaridoses I, II e VI: Recomendações de um grupo de especialistas brasileiros. **Rev Assoc Med Bras**, v.56, n.5, p. 271-277, 2010.

GJØRUP, H. *et al.* Craniofacial morphology in adults with osteogenesis imperfecta-A cross-sectional study. **Orthod Craniofac Res.** vol.26, n.2, p.248-255, 2023.

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

JONES, A.; PLUMB, A.M.; SANDAGE, M.J. Social media as a platform for cyberbullying of individuals with craniofacial anomalies: A preliminary survey. **Lang Speech Hear Serv Sch.**, v.52, n.3, p.840-855, 2021.

JOVANOVIC, M., GUTERMAN-RAM, G.; MARINI, J.C. Osteogenesis Imperfecta: Mechanisms and signaling pathways connecting classical and rare OI types, **Endocr Rev.**, v.43, n.1, p.61-90, 2022.

KAVANAGH, A. *et al.* Gender, parental education, and experiences of bullying victimization by Australian adolescents with and without a disability. **Child Care Health Dev.** vol. 44, n. 2, p. 332-341, 2018.

KUBASKI, F.; DE OLIVEIRA, F.; MICHELIN-TIRELLI, K. *et al.* Diagnosis of Mucopolysaccharidoses. **Diagnostics (Basel)**. v.10, n.3, p.172, 2020.

LUZ, G.S.; SILVA, M.R.S.; DEMONTIGNY, F. Doenças raras: itinerário diagnóstico e terapêutico das famílias de pessoas afetadas. **Acta Paulista de Enfermagem.**, v. 28, n.5, p.395-400, 2015.

MALMGREN, B. *et al.* Bisphosphonate therapy and tooth development in children and adolescents with Osteogenesis Imperfecta. **Calcified Tissue International**, v.107, p. 2, p.143-150, 2020.

MARINI, J.C.; FORLINO, A.; BÄCHINGER, H.P. *et al.* Osteogênese imperfeita. **Nat Rev Dis Primers.**, v.3, p.17052, 2017.

MAROM, R.; RABENHORST, B. M.; MORELLO, R. Osteogenesis Imperfecta: An Update on Clinical Features and Therapies. **Eur J Endocrinol**, v.183, n.4, p.R95, 2020.

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

MOLSTER, C. *et al.* Survey of healthcare experiences of Australian adults living with rare diseases. **Orphanet J Rare Dis.** v.11, p.30, 2016.

MONTAÑO, A.M. *et al.* Clinical course of sly syndrome (mucopolysaccharidosis type VII). **J Med Genet.**, v.53, n.6, p.403-418, 2016.

MOREIRA, M.C.N. *et al.* When rarity is an asset: political activism for the rights of persons with rare diseases in the Brazilian Unified National Health System. **Cad. Saúde Pública**, v.34, n.1, p.e00058017, 2018.

NAGPAL, R. *et al.* Mucopolysaccharidosis: A broad review. **Indian J Ophthalmol.**, v.70, n.7, p.2249-2261, 2022.

NAJIRAD, M.; MADATHIL, S.A.; RAUCH, F. et al. Malocclusion traits and oral health-related quality of life in children with osteogenesis imperfecta: A cross-sectional study. **J Am Dent Assoc.**, v.151, n.7, p.480-490.e2, 2020.

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

O'DEA, J.A. Body image and self-esteem. In: CASH T. **The Encyclopedia of body image and human appearance**. Academic Press, 2012, 938 pag. Cap 21. Disponível em <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123849250000213>>. Acesso: 14 mar. 2023.

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

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

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

POGUE, R.E. *et al.* Rare genetic diseases: update on diagnosis, treatment and online resources. **Drug Discov Today**, v.23, n.1, p.187-195, 2017.

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

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

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

REIS, S.A.B. *et al.* Subjective Facial Analysis. **Rev. Dent. Press Ortodon. Ortop. Facial.**, v.11, n.5, p.159-172, 2006.

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

RIKLIN, A.C.E. *et al.* Examining the psychosocial needs of adolescents with craniofacial conditions: A mixed-methods approach. **Cleft Palate Craniofac J.** v.57, n.2, p.177-185, 2020.

RODGERS, R. Body Image: Familial Influences. In CASH T. **The Encyclopedia of Body Image and Human Appearance**. Academic Press, 2012, 938 pag. Cap 32. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123849250000237> Acesso em: 16 mar. 2023.

ROUSSEAU, M. *et al.* Facial morphology analysis in osteogenesis imperfecta types I, III and IV using computer vision. **Orthod Craniofac Res.**, v.24, Supl.2, p. 92-99, 2021.

RUMSEY, N.J.K. Congenital craniofacial and maxillofacial malformations. In: CASH T. **The encyclopedia of body image and human appearance**. Academic Press, 2012, 938 pag. Cap. 50. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123849250000559> Acesso em: 16 mar. 2023.

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

SARMENTO, D.J.S. *et al.* Relationship between occlusal features and enzyme replacement therapy in patients with Mucopolysaccharidoses. **J Oral Maxillofac Surg.**, v.76, n.4, p.785-792, 2018.

SEKER, Y.B. *et al.* Novel therapies for mucopolysaccharidosis type III. **Journal of Inherited Metabolic Disease**, v.44, n.1, p.129-147, 2021.

LEE, J.W.; WESBECHER, K. Parental and media influence on body image and depression: the mediational role of self-concept clarity. **J Am Coll Health**. v. 70, n. 5, p. 1372 -1378, 2022.

SHAPIRO, D.N. *et al.* Using the patient reported outcomes measurement information system to evaluate psychosocial functioning among children with craniofacial anomalies. **Plast Reconstr Surg**. v.135, n.6, p.1673-1679, 2015.

SHAPIRO,, E.G.; EISENGART J.B. The natural history of neurocognition in MPS disorders: A review. **Mol Genet Metab**. v.133, n.1, p.8-34, 2021.

SILLENCE, D.O.; SENN, A.; DANKS, D.M. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. **J Med Genet.**, v.16, n.1, p.101-116, 1979.

SILVA, D.; FERRIANI, L.; VIANA, M.C. Depression, anthropometric parameters, and body image in adults: a systematic review. **Rev Assoc Med Bras.**, v. 65, n. 5, p. 731-738, 2019.

SJÖGREEN, L; ANDERSSON-NORINDER, J.; BRATEL, J. Oral health and oromotor function in rare diseases--a database study. **Swed Dent J**. 2015; 39(1):23-37.

SMOLAK, L. Body image development - Girl children. In CASH T. **The encyclopedia of body image and human appearance**. Academic Press, 2012, 938 pag. Cap 32. Disponível em

<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978012384925000033X>> Acesso : 14 mar. 2023.

SOLOMON-KRAKUS, S. *et al.* Body image self-discrepancy and depressive symptoms among early adolescents. **J Adolesc Health.**, v.60, n.1, p.38-43, 2017.

SOWISLO, J.F.; ORTH, U. Does low self-esteem predict depression and anxiety? A meta-analysis of longitudinal studies. **Psychol Bull.**, v.139, n.1, p.213-240, 2013.

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

SUGUINO, R. *et al.* Análise facial. **Rev. Dent. Press Ortodon. Ortop. Maxilar.**, v.1, n.1, p.86-107, 1996.

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

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

TOMANIN, R. *et al.* Mucopolysaccharidosis type VI (MPS VI) and molecular analysis: Review and classification of published variants in the ARSB gene. **Hum Mutat.**, v.39, n.12, p.1788-1802, 2018.

TRAJMAN, A. Rare diseases: who pays which bill? **Cad Saude Publica.**, v.35, n.9, p.e00145719, 2019.

VALIATHAN, M. *et al.* Craniofacial Orthodontic Experience in CODA-Accredited Orthodontic Residency Programs. **Cleft Palate Craniofac J.** v.60, n.3, p.313-318, 2023.

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

VON ELM, E. *et al.* The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. **J Clin Epidemiol.** v. 61, n.4, p.344-349, 2008

VETTORE, M.V. *et al.* Rare genetic diseases affecting skeletal development and oral health disparities among children and adolescents: a pathway analysis. **Int Dent J.**, v. 70, n. 6, p. 469-476, 2020.

VISRAM, S.M. *et al.* Qualitative study to identify issues affecting quality of life in adults with craniofacial anomalies. **Br J Oral Maxillofac Surg.**, v.57, n.1, p.47-52, 2019.

WĘGRZYN, G.; PIERZYNOWSKA, K.; PAVONE, L.M. Editorial: Molecular Aspects of Mucopolysaccharidoses. **Front Mol Biosci.** v.9, p.874267, 2022.

WHO-World Health Organization. **Priority Medicines for Europe and the World 2013.** 2013a. Disponível em: <https://www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/Ch6_19Rare.pdf>. Acesso em: 30 jun. 2023>.

WIŚNIEWSKA, K. *et al.* Misdiagnosis in mucopolysaccharidoses. **J Appl Genet.** v.63, n.3, p.475-495, 2022.

ZHOU, J. *et al.* A basic understanding of mucopolysaccharidosis: incidence, clinical features, diagnosis, and management. **Intractable Rare Dis Res.**, v.9, n.1, p.1-9, 2020.

APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (pais/responsáveis)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezado responsável,

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

Esclarecemos que:

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

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

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

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

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

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

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

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

Contando com sua participação, agradecemos a sua colaboração.

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

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

Assinatura do responsável

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

Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais
End.: Av. Antônio Carlos, 6.627 - Unidade Administrativa II - 2º andar - Sala 2005, Campus Pampulha, CEP: 31270-901 - Belo Horizonte - MG, telefax: 31-3409-4592

APÊNDICE B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (participantes a partir de 18 anos de idade)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezado responsável,

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

Esclarecemos que:

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

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

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

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

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

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

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

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

Contando com sua participação, agradecemos a sua colaboração.

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

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

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

Assinatura do responsável

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

Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais

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

APÊNDICE C - Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (crianças e adolescentes entre 8 e 17 anos de idade)

TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezado adolescente / jovem,

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

Esclarecemos que:

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

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

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

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

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

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

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

Contando com sua participação, agradecemos a sua colaboração.

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

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

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

Assinatura do adolescente/jovem

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

Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais

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

APÊNDICE D - Questionário para os pais/responsáveis

QUESTIONÁRIO PARA OS PAIS/RESPONSÁVEIS

Data: _____ N° _____
 Cidade Unidade: _____
 Nome do participante: _____
 MPS _____ OI _____ Controle _____

IDENTIFICAÇÃO

Cidade onde ele(a) vive: _____
 Tipo de OI/MPS (registro médico): _____
 Idade (anos): _____

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

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

Escolaridade

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

SAÚDE GERAL

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

0. () Sim

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

1. () Não

2. () Não sei

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

0. () Sim 1. () Não 2. () Não sei

HÁBITOS DE HIGIENE BUCAL

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

0. () Nenhuma

2. () Duas

1. () Uma

3. () Três ou mais vezes

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

0. () Nenhuma

2. () Duas

1. () Uma

3. () Três ou mais vezes

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

0. () Nenhuma

2. () Duas

1. () Uma

3. () Três ou mais vezes

PERCEPÇÃO SOBRE A SAÚDE GERAL E BUCAL

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

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

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

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

ASSISTÊNCIA ODONTOLÓGICA DO FILHO(A)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

0. () Sim 1. () Não Por que?

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

0. () Sim 2. () Não Por quê?

 1. () Um pouco

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

0. () Sim

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

0. () Público

3. () Hospital

1. () Privado

4. () Outro. Especificar: _____

2. () Faculdade de Odontologia

1. () Não

2. () Não sei

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

0. () Pública 2. () Ambas

1. () Privada 3. () Nenhuma

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

0. () Pública 2. () Ambas

1. () Privada 3. () Nenhuma

ACESSO À ASSISTÊNCIA ODONTOLÓGICA

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

0. () Serviço público

3. () Hospital

1. () Serviço privado

4. () Outro. Especificar _____

2. () Faculdade de Odontologia

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

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

0. () Sim Por quê? _____

1. () Não

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

1. () Sim. Especificar: _____

0. () Não

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

0. () Sim

1. () Não Por que? _____

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

0. () Sim Qual a especialidade? _____

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

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

1. () Não

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

0. () Não houve dificuldades

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

2. () É difícil encontrar um dentista que queira gastar tempo para ganhar a confiança do meu filho(a)

3. () É difícil pagar pelo tratamento odontológico do meu filho(a)

4. () Eu sou muito ocupado para levar meu filho(a) ao dentista

5. () É difícil encontrar alguém para cuidar dos meus outros filhos

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

0. () sim 1. () não

Se sim, até que idade?

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

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

0. () sim 1. () não

Se sim, até que idade?

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

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

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

0. () sim 1. () não

Se sim, até que idade?

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

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

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

0. () sim 1. () não

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

0. () sim 1. () não

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

Você quer fazer algum comentário sobre esta pesquisa?

Obrigada pela sua participação!!

APÊNDICE E - Ficha de avaliação clínica odontológica

DATA: _____

Nº _____

CIDADE / UNIDADE: _____

NOME DO PARTICIPANTE: _____

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

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

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

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

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

EXAME OCLUSAL

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

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

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

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

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

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

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

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

14) Classificação de Angle

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

15) Relação de canino

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

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

RESULTADO FINAL

16) Má oclusão

0. () Presente 1. () Ausente

----- // -----
EXPERIÊNCIA DE CÁRIE (CPOD / ceod)

Classificação dos dentes

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

HÍGIDO (H) ____

CÁRIE cavitada (C) ____

RESTAURADO (R) ____

AUSENTE (A) ____

EXTRAÍDO (E) ____

RESTO radicular (Rr) ____

RESTAURAÇÃO ausente (Ra) ____

34) Cárie dentária (Resultado Final)

0. () Presente 1. () Ausente

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

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

Projeto: CAAE -01480212.4.0000.5149

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

DECISÃO

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

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


Prof. Maria Teresa Marques Amara
Coordenadora do COEP-UFMG

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

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

Projeto: CAAE – 54755516.4.0000.5149

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

DECISÃO

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

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

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

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