

TAHYNÁ DUDA DEPS ALMEIDA

**SAÚDE BUCAL DE INDIVÍDUOS BRASILEIROS COM
MUCOPOLISSACARIDOSE: UM ESTUDO TRANSVERSAL PAREADO**

Faculdade de Odontologia

Universidade Federal de Minas Gerais

Belo Horizonte

2015

TAHYNÁ DUDA DEPS ALMEIDA

**SAÚDE BUCAL DE INDIVÍDUOS BRASILEIROS COM
MUCOPOLISSACARIDOSE: UM ESTUDO TRANSVERSAL PAREADO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Odontologia.

Área de Concentração: Odontopediatria
Linha de pesquisa: Epidemiologia das doenças bucais

Orientadora: Profa. Dra. Ana Cristina Borges de Oliveira
Co-orientadora: Profa. Dra. Isabela Almeida Pordeus

Faculdade de Odontologia

Universidade Federal de Minas Gerais

Belo Horizonte

2015

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho a todos os pacientes com Mucopolissacaridose. Se de alguma forma puderem obter melhorias em sua qualidade de vida por meio dessa pesquisa, sentirei realizada e com sensação de dever cumprido.

AGRADECIMENTOS

A Deus, porque é a luz, proteção e sabedoria que dá sentido à minha vida.

A minha orientadora Profa. Ana Cristina Borges de Oliveira, os maiores e mais sinceros agradecimentos. Sua confiança e orientação foram essenciais durante os meus primeiros passos na pesquisa. Toda a minha admiração por seu brilhantismo na vida acadêmica se iguala a minha admiração pelo seu lado humanista e sua vontade de fazer o bem ao próximo. Sob sua orientação tive a oportunidade de enxergar mais longe. Muito obrigada, Ana.

A minha co-orientadora, Profa. Isabela Almeida Pordeus, admiro sua competência, maestria e generosidade. Sua sabedoria e otimismo em todas as situações compartilhadas foram valiosos. Meus sinceros e eternos agradecimentos.

Agradeço a Dra. Eugênia Valadares, pelo apoio, conselhos e ensinamentos imprescindíveis para a concretização deste trabalho.

Um agradecimento especial aos pais e aos pacientes, motivo maior desse estudo. Vocês me fizeram crescer como acadêmica e mais ainda como ser humano. Foram seres iluminados que cruzaram essa minha trajetória. O objetivo principal sempre foi tornar a vida de vocês o melhor possível. Muito obrigada.

À Associação Mineira de MPS, sempre disposta à ajudar para a realização desse trabalho.

Agradeço ao HC-UFMG e ao Hospital João Paulo II, por abrirem as portas para o desenvolvimento desse estudo.

Ao Prof. Saul Martins de Paiva, por todo conhecimento compartilhado e momentos de descontração. O senhor é uma grande referência para mim.

Aos Professores do Departamento de Odontopediatria e Ortodontia, principalmente Carolina, Júnia, Sheyla, Patrícia, Miriam e Henrique pela dedicação e empenho no ensino. Vocês são verdadeiros mestres.

Agradeço as amigas do mestrado, Rejane, Marcela, Walesca e Camila. Sinto que nós percorremos esse caminho sempre juntas, nos completando e fortalecendo. Obrigada pela rica troca e cumplicidade.

Agradeço as amigas Cacilda, Neuza, Isabela, e ao amigo Márcio, por tantos ensinamentos, vocês foram fundamentais nessa jornada. Exemplos de dedicação e humildade. Obrigada pela oportunidade de estar com vocês.

Agradeço imensamente a minha Vó Cecília, minha flor mais linda, por todas as orações e bênção.

Um obrigada especial para as minhas cunhadas, Kátia e Cris, que sempre estiveram do meu lado, me apoiando, ajudando e torcendo por mim. Vocês fazem a diferença e sou grata a Deus por ter as colocado na minha vida.

Agradeço a Nathy, minha irmã de alma e amiga fiel, que esteve comigo em momentos cruciais desse mestrado. Muito obrigada por tudo.

À amiga Suélen, agradeço pela amizade, pela atenção, por ter me ajudado em diversos momentos, compartilhado conhecimento e diversão. Obrigada Sú!!

Agradeço aos amigos Luís, Nátila, Artur e Laís. Vocês me deram força e me trouxeram sorrisos e alívio. Sou grata por tudo.

Agradeço aos amigos capixabas, em especial a Lu, Dani, Paty, Peralta e Gabriel, por todo apoio e momentos de extrema felicidade. Obrigada pela amizade e companheirismo. Vamos com tudo, rumo ao cume mais alto, sempre.

Ao amigo Esdras Campos por toda ajuda com a ortodontia.

A profa. Tânea e a radiologia da FO-UFMG por todo auxílio com as radiografias.

Agradeço a Paula Carolina Mendes dos Santos, que foi meu primeiro contato na UFMG. Muito obrigada Paula, pelo grande incentivo e por me mostrar que o mestrado era possível.

Agradeço a Natália Carneiro, companheira de projeto e com quem compartilhei preocupações, aflições e muito trabalho.

As amigas da Odonto PUC-MG, Érica, Mayara, Priscilla, Juliana e Ana Luiza, agradeço à amizade.

Aos funcionários da Faculdade de Odontologia da UFMG, especialmente aqueles presentes no Colegiado de Pós-graduação, pela disponibilidade, simpatia e gentileza. Obrigada pela ajuda!

Agradeço ao CNPq pelo apoio financeiro.

Por fim, agradeço aos meus pais e meus irmãos. Deixei vocês por último, pois sempre deixo o melhor para o final, e vocês são o melhor da minha vida. Meus pais, Rosângela e Haroldo, minha segurança e fortaleza, meus melhores professores e educadores. Vocês me inspiraram durante toda essa caminhada, foi para vocês cada minuto de esforço e dedicação. À vocês, meus pais, sou grata a tudo que sou, por tudo que consegui conquistar e pela felicidade que tenho. Meus irmãos, Tedesko e Stanislaw, que são minhas paixões, meus pilares, minha fonte de carinho, por serem tão fraternos. Me sinto privilegiada por Deus de pertencer a uma família tão especial e me sinto envolvida por um enorme sentimento: a gratidão. Muito obrigada, amo vocês.

Saúde bucal de indivíduos brasileiros com mucopolissacaridose: um estudo transversal pareado

RESUMO

A mucopolissacaridose (MPS) é uma doença genética metabólica causada por erros inatos do metabolismo. Acarreta diversas alterações físicas, motoras e intelectuais. Dentre as alterações físicas, muitas estão presentes na face e na cavidade bucal. Na área odontológica ainda são poucos os estudos dedicados a MPS, sendo insuficientes as informações sobre as características dentárias presentes nas pessoas diagnosticadas com a doença. Este estudo objetivou comparar as características bucais de indivíduos brasileiros com MPS e sem MPS. O mesmo será apresentado na forma de artigo científico. Foi realizado um estudo transversal, pareado, com 29 pacientes com MPS e 29 sem MPS, na faixa etária de 2 a 25 anos. A coleta de dados foi realizada em uma das clínicas da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), na cidade de Belo Horizonte, região sudeste do Brasil. Foram convidados a participar do estudo todos os pacientes diagnosticados com MPS atendidos pelo Ambulatório de Erros Inatos do Metabolismo do Hospital das Clínicas da UFMG e pelo Hospital João Paulo II, bem como os respectivos pais/responsáveis. Os pacientes sem MPS foram selecionados nos Ambulatórios Bias Fortes (setor de pediatria) e São Vicente de Paula (setor de adolescentes). Aqueles pais/responsáveis que concordaram em participar do estudo responderam um questionário abordando aspectos individuais, socioeconômicos e comportamentais relacionados aos filhos. Foi realizado o exame da cavidade bucal dos pacientes com MPS e sem MPS. Aconteceu sob luz artificial, na cadeira odontológica, maca ou cadeira de rodas. Foram analisadas as seguintes condições: cárie dentária, gengivite, má oclusão (alterações de *overbite* e/ou *overjet*), anomalias dentárias e defeitos de desenvolvimento de esmalte

(DDE). A examinadora foi previamente calibrada. Os valores de kappa e coeficiente de correlação intraclasse variaram de 0,76 a 0,98. Após as fases de calibração e estudo piloto, foi iniciado o estudo principal. Os dados foram analisados por meio do *software Statistical Package for Social Science - SPSS®* (versão 22.0). Foi realizada a análise univariada e bivariada. Por meio da análise bivariada (teste X^2) verificou-se possíveis associações entre os grupos e as variáveis independentes ($p < 0,05$). Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG. Este estudo será apresentado em formato de artigo científico. A média de idade dos pacientes foi de 13,9 anos ($\pm 7,2$). A maioria deles foi de homens (58,6%), pretos ou pardos (70,7%) e de classe econômica favorecida ou mais favorecida (89,7%). As variáveis gengivite, má oclusão e anomalias dentárias foram estatisticamente significativas quando associadas ao grupo dos pacientes. A chance de ser diagnosticado com alguma má oclusão, anomalia dentária e/ou gengivite foi maior no grupo de pacientes com MPS. As anomalias identificadas foram giroversão, agenesia e outras (dente conóide e microdontia). Os resultados deste estudo pareado mostraram que existe uma prevalência maior de má oclusão, anomalias dentárias e gengivite entre os indivíduos com MPS do que entre aqueles sem MPS.

Palavras-chave: Mucopolissacaridose. Assistência odontológica para pessoas com deficiência. Paciente com deficiência. Crianças com deficiência. Criança. Adolescente.

Oral health of Brazilian individuals with Mucopolysaccharidosis: A paired cross-sectional study

ABSTRACT

Mucopolysaccharidosis (MPS) is a metabolic genetic disease caused by inborn errors of metabolism. It involves a number of physical, motor and intellectual disorders. Many of the physical disorders are present on the face and in the mouth. There are few studies devoted to MPS in the area of dentistry, and a lack of information on the dental characteristics of individuals with the disease. This study aimed to compare the oral characteristics of Brazilian individuals with MPS and without MPS. It will be presented into one manuscript. A paired cross-sectional study of 29 patients with MPS and 29 patients without MPS, aged between two and 25 years, was performed. Data was collected at a clinic of the School of Dentistry of the *Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)*, in the city of Belo Horizonte, in the southeast of Brazil. Patients diagnosed with MPS at the Inborn Errors of Metabolism Clinic of the Clinical Hospital of UFMG and Hospital João Paulo II, together with their respective parents/guardians, were invited to participate in the study. The patients without MPS were selected from the Bias Fortes outpatient clinic (pediatric sector) and São Vicente de Paula outpatient clinic (adolescent sector). Parents/guardians who agreed to participate completed a questionnaire about the individual, socioeconomic and behavioral aspects of their children. The oral cavity of patients with and without MPS was examined under artificial light, in a dental chair, stretcher or wheelchair. The following conditions were analyzed: dental caries, gingivitis, malocclusion (overbite and/or overjet), dental anomalies and developmental enamel defects (DED). The examiner had been previously calibrated. Kappa values and intraclass correlation coefficients ranged from 0.76 to 0.98. Following calibration and a pilot study,

the main study was performed. The data obtained was analyzed using the Statistical Package for Social Science - SPSS® (version 22.0) software. Univariate and bivariate analysis was performed. Bivariate analysis (X^2 test) identified possible associations between the groups and the independent variables ($p < 0.05$). The study was approved by the Human Research Ethics Committee of the *UFMG*. The mean age of the patients was 13.9 years (± 7.2). The majority of them was male (58.6%), black/brown skin color (70.7%) and from favored or more favored economic classes (89.7%). There was a statistically significant association between the group of MPS patients and the variables gingivitis, malocclusion and dental anomalies. The chance of being diagnosed with a malocclusion, dental anomaly and/or gingivitis was higher in patients with MPS. The anomalies identified were giroversion, agenesis and others (conoid teeth and microdontia). The results of this paired study revealed a greater prevalence of malocclusion, dental anomalies and gingivitis among individuals with MPS than those without MPS.

Key words: Mucopolysaccharidosis. Dental care for people with disabilities. Patients with disability. Disabled children. Child. Adolescent.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABEP	Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa
<i>CI</i>	<i>Confidence interval</i>
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
CNS	Conselho Nacional de Saúde
DDE	Defeito de Desenvolvimento de Esmalte/ <i>Developmental Defects of Enamel</i>
DEPE	Diretório de Ensino, Pesquisa e Extensão
EPI	Equipamento de Proteção Individual
FO-UFMG	Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais
GAG	Glicosaminoglicanos
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de Confiança
IHOS	Índice de Higiene Oral Simplificado
IPC	Índice Periodontal Comunitário
HC-UFMG	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
MPS	Mucopolissacaridose / <i>Mucopolysaccharidosis</i>
<i>OR</i>	<i>Odds Ratio</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
SNC	Sistema Nervoso Central
<i>SPSS</i>	<i>Statistical Package for Social Sciences Program</i>
SUS	Sistema Único de Saúde

TCTH	Transplante de células-tronco hematopoiéticas
TMO	Transplante de Medula Óssea
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
X ²	Teste Qui-Quadrado / <i>Chi-squared test</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

LISTA DE QUADROS

Quadro 1- Subgrupos da MPS I	24
---	----

LISTA DE TABELAS

<i>Table 1- Distribution of patients according to presence of MPS (N=58)</i>	52
<i>Table 2 - Absolute and relative frequency of dental characteristics of patients according to presence of MPS (N=58)</i>	53

LISTA DE GRÁFICOS

Graphic 1- Distribution of patients with MPS according to the type of the disease

(N=29) 51

SUMÁRIO

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS	18
2 REVISÃO DE LITERATURA	20
2.1 Etiologia da MPS	20
2.2 Epidemiologia da MPS	20
2.3 Diagnóstico da MPS	22
2.4 Classificação da MPS	23
2.5 Tratamento da MPS	27
2.6 A odontologia e a MPS	30
2.6.1 Manifestações bucais da MPS	31
3 METODOLOGIA	35
3.1 Campo da pesquisa	35
3.2 Considerações éticas	35
3.3 Desenho do estudo	35
3.4 População do estudo	36
3.5 Instrumentos de coleta de dados	37
3.5.1 Questionário estruturado	37
3.5.2 Exame clínico odontológico	38
3.5.3 Diagnóstico facial	40

3.5.4 Exame radiográfico	40
3.6 Calibração da examinadora	41
3.7 Estudo piloto	41
3.8 Estudo principal	42
3.9 Processamento de dados	42
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	43
ARTIGO “A paired comparison of dental characteristics of Brazilians with and without Mucopolysaccharidosis”	44
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	63
6 REFERÊNCIAS GERAIS	64
APÊNDICES	74
Apêndice A- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	75
Apêndice B- Questionário	76
Apêndice C- Ficha de avaliação clínica odontológica	80
ANEXOS	84
Anexo A- Parecer da Diretoria de Ensino, Pesquisa e Extensão do HC-UFMG	85
Anexo B- Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG	86
Anexo C- Critério de Classificação Econômica Brasil	87
Anexo D- Normas para publicação no periódico <i>Orphanet Journal of Rare</i>	

<i>Diseases</i>	90
Anexo E- Comprovante de submissão do artigo ao periódico <i>Orphanet Journal of</i> <i>Rare Diseases</i>	99
PRODUÇÃO INTELECTUAL DESENVOLVIDA DURANTE O CURSO DE MESTRADO	100

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

A mucopolissacaridose (MPS) representa um grupo de doenças raras causadas provocadas por uma inadequação enzimática dos lisossomos no organismo. É considerada uma das doenças de depósito lisossômico mais frequentes. As enzimas alteradas deixam de digerir substâncias denominadas glicosaminoglicanos (GAG), antes conhecidas como mucopolissacarídeos. Por isso, ainda hoje, a doença é chamada de MPS (Coelho et al., 1997; Parkinson-Lawrence et al., 2006; Nussbaum et al., 2008; Oussoren et al., 2011; Valayannopoulos e Wijburg, 2011; Lin et al., 2014; Savitha et al., 2015). A incidência da doença varia de 1.25.000 a 1.52.000 nascidos vivos (Lowry et al., 1990; Coelho et al. 1997; Nelson 1997; Nelson et al., 2003; Baehner et al., 2005; Martins et al., 2009; Turra and Schwartz, 2009; Giugliani et al., 2010; Valayannopoulos and Wijburg, 2011).

O acúmulo dos GAG compromete a função celular, acarretando diversas manifestações clínicas progressivas que afetam diversos órgãos. O déficit de onze enzimas são responsáveis por 7 doenças distintas (MPS I, II, III, IV, VI, VII e IX) (Neufeld e Muenzer, 2001; Giugliani et al., 2010; Valayannopoulos e Wijburg, 2011). A MPS possui uma herança genética autossômica recessiva, exceto para o tipo II da doença, que é uma herança ligada ao cromossomo X (Neufeld e Muenzer, 2001; Clarke, 2008; Oussoren et al., 2011; Valayannopoulos e Wijburg, 2011; Lin et al., 2014; Savitha et al., 2015). A maioria dos indivíduos, ao nascer, não apresenta sinais e sintomas específicos. Eles tendem a aparecer na infância e intensificar progressivamente. (Muenzer, 2004)

Os diferentes tipos de MPS caracterizam-se por alguns sintomas típicos e comuns que podem estar presentes em cada tipo de doença: fácies típicas, aumento de pêlos, baixa estatura, dificuldade visual, cardiopatias, apnéia do sono, alterações neurológicas, distoses ósseas, opacificação da córnea, hérnias inguinais e abdominais, hepatoespantomegalia, dificuldade auditiva, dificuldade respiratória, limitação progressiva das articulações,

aumento do volume da língua e alterações do número e da anatomia dos dentes (Neufeld e Muenzer, 2001; Ballabio e Gieselmann, 2009; Gönüldas et al., 2014; Lin et al., 2014; Savitha et al., 2015).

É importante e necessário que haja um acompanhamento regular dos indivíduos com MPS por uma equipe de profissionais: geneticista, pediatra, pneumologista, otorrinolaringologista, oftalmologista, ortopedista, neurologista, fisioterapeuta, dentista, fonoaudiólogo e psicólogo. Esse acompanhamento busca atenuar os sintomas da MPS, melhorando a qualidade de vida dessa parcela da população (Martins et al., 2009; Turra e Schwartz, 2009; Valayannopoulos e Wuijburg, 2011; Lin et al., 2014).

Possíveis complicações associadas à doença podem ser identificadas, prevenidas e tratadas precocemente (Kuratani et al., 2005; Alpöz et al., 2006; Onçag et al., 2006; Turra e Schwartz, 2009; Antunes et al., 2012; James et al., 2012; Lin et al., 2014; Fonseca et al., 2015). Os estudos sobre as características dentárias presentes no paciente com MPS ainda são insuficientes na literatura (Turra e Schwartz, 2009; James et al., 2012; Fonseca et al., 2014; Kantaputra et al., 2014), sendo a maioria deles relatos de casos clínicos (Fitzgerald e Verveniotis; 1998; Kuratani et al., 2005; Alpöz et al., 2006; Onçag et al., 2006; Antunes et al., 2012; Savitha et al., 2015).

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Etiologia da MPS

O conceito de erros inatos do metabolismo foi inicialmente usado para determinar uma condição hereditária autossômica recessiva rara cuja mutação de perda de função de qualquer gene codificador de enzimas provoca um bloqueio metabólico. O termo foi proposto por Garrod em 1902, quando estudava pacientes que apresentavam alcaptonúria, pentosúria, albinismo e cistinúria. Garrod acreditou que essas condições eram causadas por um erro no metabolismo intermediário de aminoácidos e monossacarídeos. O bloqueio metabólico gera um acúmulo de substrato antes do metabolismo das enzimas e ausência de produto depois do metabolismo (Clarke, 1996; Read e Donnai, 2008).

Dentre as doenças de erros inatos do metabolismo existe um grupo denominado doenças de depósito lisossômico. Caracterizam-se por um defeito genético nas enzimas hidrolíticas presentes nos lisossomos, que são organelas envolvidas na degradação de várias macromoléculas biológicas, dentre elas os GAG, que são os principais componentes na matriz extracelular. A não degradação dos GAG causa um acúmulo de substratos que resulta em uma disfunção celular que provoca uma doença denominada MPS (Coelho et al., 1997; Neufeld e Muenzer, 2001; Parkinson e Lawrence et al., 2006; Clarke, 2008; Nussbaum et al., 2008; Valayannopoulos et al., 2010; Oussoren et al., 2011; Valayannopoulos e Wijburg, 2011; Lin et al., 2014; Savitha et al., 2015).

2.2 Epidemiologia da MPS

A primeira descrição de MPS ocorreu em 1917, quando foi reconhecida a síndrome de Hunter (MPS II). Dois anos depois foi identificada a síndrome de Hurler (MPS I) (Neufeld e Muenzer, 2001).

A prevalência da MPS na população varia conforme o tipo da doença. De forma geral, estudos envolvendo os vários tipos de MPS em diferentes grupos populacionais da Irlanda do Norte, Canadá, Austrália e Alemanha mostraram uma incidência de 1.25.000 a 1.52.000 nascidos vivos (Lowry et al., 1990; Nelson 1997; Nelson et al., 2003; Baehner et al., 2005). Acredita-se que no Brasil existem cerca de 982 casos registrados de MPS, mas a incidência ainda é desconhecida (Martins et al., 2009; Giugliani et al., 2010).

Um estudo desenvolvido no Laboratório de Referência de Erros Inatos do Metabolismo do Serviço de Genética Médica do Hospital das Clínicas, em Porto Alegre, que é um centro de referência internacional para diagnóstico de MPS, analisou 9.901 indivíduos que apresentavam sinais sugestivos de erros inatos do metabolismo. Eram pessoas de diferentes idades oriundas de todo o Brasil e de outros países da América Latina. Um total de 647 indivíduos teve o diagnóstico de erros inatos do metabolismo confirmado (6,5%). Dentre eles, 249 foram diagnosticados com MPS, sendo 60 com MPS I, 82 com MPS II, 31 com MPS III, 15 com MPS IV, 57 com MPS VI, 4 com MPS VII e 23 indivíduos foram identificados com MPS, mas não foram classificados quanto ao tipo de MPS (Coelho et al., 1997).

Entre os anos de 2006 e 2007 foram identificados, no laboratório supracitado, 78 pacientes com MPS I, II, III-B, IV-A e VI. A média de idade variou de 2,8 a 12,6 anos. Setenta e quatro eram brasileiros, sendo 39,2% da região Sul, 35,1% da região Sudeste, 18,9% da região Nordeste, 4,1% da região Norte e 2,7% da região Centro-Oeste (Turra e Schwartz, 2009). No período de 2004 e 2011 foram investigados 2060 pacientes, sendo diagnosticados 508 novos casos de MPS no Brasil (MPS I: 92, MPS II: 160, MPS IIIA: 24, MPS IIIB: 34, MPS IIIC: 21, MPS IVA: 49, MPS IVB: 4, MPS VI: 118, MPS VII: 6. Esse crescente número de diagnósticos foi possível devido a uma parceria entre os serviços médicos no Brasil que tratam pacientes com MPS, fornecendo um ampla gama de

informações sobre a doença e também testes de diagnóstico de forma gratuita (Guigliani, 2012).

2.3 Diagnóstico da MPS

A partir de uma suspeita clínica devem ser realizados os primeiros exames que servirão de direcionamento para uma investigação da doença. O diagnóstico precoce e preciso da MPS é de fundamental importância para prestação dos primeiros cuidados e suporte adequado da criança afetada. Em muitos casos, o diagnóstico precoce pode retardar ou mesmo prevenir o desenvolvimento de sequelas irreversíveis. As patologias associadas à progressão da doença relacionam-se aos danos causados pelo acúmulo de GAG no organismo (Valayannopoulos et al., 2010; Lehman et al., 2011; Valayannopoulos e Wijburg, 2011; Gönüldas et al., 2014). No entanto, por se tratar de uma doença rara e com sintomas semelhantes a outras patologias, o diagnóstico da MPS muitas vezes é difícil de ser realizado em virtude de vários pediatras não pensarem na possibilidade da doença (Martins et al., 2009; Lehman et al., 2011).

Diante de uma suspeita clínica, o diagnóstico da doença acontece a partir dos resultados laboratoriais de análises de GAG na urina (os GAG não degradados permanecem na urina), que vão servir de direcionamento para investigação da doença. Os GAG presentes na urina podem variar conforme a gravidade do fenótipo da doença, sendo que testes de atividade enzimática também são utilizados para a confirmação do diagnóstico de MPS (Muenzer, 2004).

2.4 Classificação das MPS

Tipo I (Síndrome de Hurler, Hurler-Schele e Schele)

Causada pela deficiência da enzima lisossomal alfa-L-iduronidase. Os primeiros sinais da doença geralmente manifestam-se por meio de presença de hérnia umbilical e inguinal nos primeiros meses de vida do bebê. A criança pode apresentar macrocefalia, que é um aumento do perímetro do crânio (Neufeld e Muenzer, 2001; Batzios et al., 2013).

Dos 6 aos 18 meses de vida podem surgir outras alterações: retardo mental, baixo crescimento, perdas visuais e auditivas, hirsutismo (crescimento excessivo de pêlos), doenças cardiorrespiratórias, disfunções intestinais e ósseas, síndrome do carpo, macroglossia e alterações dentárias (forma, posicionamento e outras). Também ocorre hipertensão arterial secundária, hipoplasia odontóide (desenvolvimento reduzido da segunda vértebra do pescoço) e infiltração dos tecidos das vias aéreas superiores (provoca dificuldades respiratórias e infecções de repetição) e das meninges (pode causar hidrocefalia comunicante) (Wraith, 1995; Vijay e Wraith, 2005; Pastores et al., 2007; D'Aco et al., 2012).

Devido ao depósito constante de GAG na face, ocorre uma transformação contínua da aparência facial do indivíduo acometido pela MPS. Os lábios se tornam espessos e há um aumento e depressão da base do nariz (Neufeld e Muenzer, 2001).

A doença divide-se em 3 subgrupos (MPS I-H, MPS I-HS, MPS I-S), conforme os diferentes fenótipos resultantes de mutações alélicas no gene alfa-L-iduronidase (Quadro 1).

Quadro 1- Subgrupos da MPS I

Subgrupo da MPS I	Gravidade da doença	Características	Aparecimento dos 1^{os} sintomas
MPS I-H (Síndrome de Hurler)	Alta	-Anomalias ósseas -Atraso de desenvolvimento psicomotor	6 aos 18 meses de idade
MPS I-HS (Síndrome de Hurler-Scheie)	Intermediária	-Alterações similares a MPS I-H -Retardo mental é menor	Evolução mais lenta e tardia
MPS I-S (Síndrome de Scheie)	Leve	-Crescimento e inteligência normais (maioria dos casos)	Tardio (5 anos de idade)

Fonte: adaptado de Nussbaum et al. (2008)

Tipo II (Síndrome de Hunter)

Causada pela deficiência da enzima Iduronato-2-sulfatase. Expressa-se por uma herança genética ligada ao cromossomo X. A doença geralmente começa a manifestar-se entre os 2 e 4 anos de idade. Nem todos os portadores de MPS II são afetados da mesma forma. Por isso, não apresentam a mesma velocidade de progressão dos sintomas. A doença apresenta um fenótipo leve e um grave, onde os pacientes apresentam alterações cognitivas e comprometimento sistêmico mais severos. Nos casos mais graves da doença pode haver ocorrência de hérnia umbilical e inguinal, bem como aumento do perímetro do crânio nos neonatos. Também ocorrem manchas esbranquiçadas na pele, voz grave e cifose (curvatura anormal da espinha dorsal) (Neufeld e Muenzer, 2001; Wraith et al., 2008).

Os indivíduos com MPS II normalmente apresentam retardo mental, baixo crescimento, perdas visuais e auditivas, hirsutismo, doenças cardiorrespiratórias, disfunções intestinais e ósseas, síndrome do carpo, macroglossia, alterações dentárias, hipertensão arterial secundária, depósito em face, hipoplasia odontóide e infiltrações nas vias aéreas superiores e nas meninges (Demitsu et al., 1999; Knoell e Tunnessen, 2000).

Tipo III (Síndrome de Sanfilippo)

De acordo com a deficiência enzimática presente, a MPS III divide-se em 4 subgrupos, formando um grupo clinicamente semelhante e bioquimicamente diferente: MPS III-A (heparan-N-sulfatase), MPS III-B (alfa-N-acetilglucosaminidase), MPS III-C (acetil-CoA-alfa-glucosamina acetiltransferase) e MPS III-D (N-acetilglicosamina 6-sulfatase) (Neufeld e Muenzer, 2001).

As alterações faciais, articulares e ósseas podem estar presentes, porém em grau mais leve em relação aos outros tipos de MPS. As mudanças de comportamento são percebidas entre os 2 e 6 anos de vida. Nesse período surgem os primeiros sinais da doença, que se identificam pela perda da capacidade mental, distúrbio do sono, perda gradual da marcha, do controle dos esfíncteres e a linguagem. São indivíduos hiperativos e com estatura normal, o que caracteriza um envolvimento esquelético mínimo da doença (Wijburg et al., 2013; Cross et al., 2014; Mahon et al., 2014).

A degeneração neurológica pode provocar quadros de apnéia do sono, convulsões e disfagia. A MPS III-A caracteriza-se por um comprometimento predominantemente neurológico, enquanto nos demais tipos o envolvimento é predominantemente físico (MPS III-B e MPS III-C) (Neufeld e Muenzer, 2001; Valstar et al., 2011; Delgadillo et al., 2013).

Tipo IV (Síndrome de Mórquio)

De acordo com a deficiência enzimática presente, a MPS IV divide-se em 2 grupos: MPS IV-A (N-acetilgalactosamina 6-sulfatase) e MPS IV-B (Beta-galactosidade). Esses dois grupos se diferem porque o tipo B apresenta um acometimento mais leve da doença e uma evolução mais lenta que o tipo A (Neufeld e Muenzer, 2001).

Os primeiros sintomas aparecem entre 1 e 3 anos de idade e o diagnóstico geralmente é confirmado até os 5 anos, sendo a gravidade bastante variável. Existe um

maior comprometimento ósseo. A inteligência geralmente é normal (Lachman et al., 2014; Lin et al., 2014; Hendriksz et al., 2015).

Os indivíduos com MPS IV possuem marcha anormal e baixa estatura, que evolui para hipercifose. Apresentam deformidades nos pés e nas mãos, hipoplasia odontóide, perdas auditivas, disfunções intestinais, doenças cardiorrespiratórias e ósseas. Podem desenvolver osteoporose. A face normalmente possui uma aparência “grosseira”, com a presença de prognatismo, boca grande e dentes pequenos e com anormalias de esmalte (Lachman et al., 2014; Lin et al., 2014; Hendriksz et al., 2015).

Tipo VI (Síndrome Maroteaux-Lamy)^a

É causada pela deficiência da enzima N-acetilgalactosamina-4-sulfatase. O fenótipo clínico é variável, podendo apresentar os primeiros sintomas antes dos 2 anos de idade. Pode apresentar-se de forma leve, intermediária e severa, sendo que a forma severa caracteriza-se por ser de rápida evolução. Geralmente o desenvolvimento cognitivo não é afetado na MPS VI (Borges et al., 2003; Lachman et al., 2014).

Em alguns casos, nos primeiros meses de vida, a criança pode desenvolver hérnia umbilical e inguinal, macrocefalia e deformidade do tórax. A partir dos 2 e 3 anos de idade surgem sintomas clínicos semelhantes à MPS I (baixo crescimento, perdas visuais e auditivas, opacificação da córnea, hirsutismo, doenças cardiorrespiratórias, disfunções intestinais e ósseas, síndrome do carpo, macroglossia e alterações dentárias). Também ocorre hipertensão arterial secundária, depósito em face contínua, infiltração das vias aéreas superiores e das meninges e hipoplasia do processo odontóide. Não está associada ao retardo mental (Azevedo et al., 2004; Valayannopoulos et al., 2010; Kantaputra et al., 2014).

^a Não há MPS tipo V

Tipo VII (Síndrome de Sly)

Causada pela deficiência da enzima beta-glucuronidase. Divide-se em 3 formas: fetal-neonatal, grave e leve.

A forma fetal-neonatal pode causar óbito do feto e hidropsia fetal (edema fetal generalizado habitualmente produzido por uma doença hemolítica: acumulam-se quantidades anormais de líquido em duas ou mais áreas do corpo de um feto ou recém-nascido).

O indivíduo com MPS VII normalmente apresenta fácies grosseira e disostose múltipla (alteração dos ossos) e alterações de fígado e córneas (Nussbaum et al., 2008).

Na forma grave os sintomas surgem nos primeiros meses de vida, sendo que as características clínicas tornam-se mais evidentes a partir dos 2 e 3 anos de idade. O comprometimento sistêmico tem evolução mais lenta e menos grave. A forma grave da doença é semelhante ao tipo I (retardo mental leve a moderado, baixo crescimento, perdas visuais e auditivas, hirsutismo, doenças cardiorrespiratórias, disfunções intestinais e ósseas, síndrome do carpo, macroglossia e alterações dentárias). Também ocorre hipertensão arterial secundária, depósito em face contínua, infiltração das vias aéreas superiores e das meninges e hipoplasia odontóide (Neufeld e Muenzer, 2001).

Na forma leve o comprometimento sistêmico é brando e a progressão da doença é lenta (Nussbaum et al., 2008).

2.5 Tratamento da MPS

O tratamento do indivíduo com MPS baseia-se na substituição da enzima deficiente pela enzima sadia. Mundialmente o protocolo de atendimento para a MPS baseia-se na terapia de reposição enzimática e no transplante de medula óssea (TMO) / células-tronco hematopoiéticas. Uma diferença significativa entre os dois tratamentos é que o transplante

pode tratar alguns distúrbios no Sistema Nervoso Central (SNC) presentes nos indivíduos com MPS, principalmente quando realizado no início do curso da doença (Neufeld e Muenzer, 2001; Clarke, 2008; Giugliani et al., 2010; Valayannopoulos e Wijburg, 2011; Giugliani, 2012).

Reposição enzimática

A terapia de reposição enzimática consiste na infusão da forma recombinante da enzima deficiente no organismo dos indivíduos com MPS. O tratamento é realizado a longo prazo. Dependendo da enzima e dosagem, cada infusão dura em torno de 1 a 4 horas por sessão. Devido à possibilidade de reações graves à perfusão, como por exemplo, anafilaxia, a maioria das sessões de reposição enzimática é realizada em ambiente hospitalar (Neufeld e Muenzer, 2001; Clarke, 2008; Giugliani et al., 2010; Valayannopoulos e Wijburg, 2011; Giugliani, 2012).

Inicialmente o paciente pode apresentar efeitos colaterais como dor de cabeça, rubor, febre e/ou erupção cutânea. Essas reações geralmente acontecem devido a uma resposta imunitária à enzima. Geralmente são resolvidas por meio de um tratamento prévio a base de antipiréticos e anti-histamínicos. Os efeitos colaterais tendem a diminuir com o passar do tempo (Neufeld e Muenzer, 2001; Clarke, 2008; Giugliani et al., 2010; Valayannopoulos e Wijburg, 2011; Giugliani, 2012).

A terapia de reposição enzimática não possibilita um retrocesso de manifestações clínicas como a rigidez articular e o retardo mental. Porém, quando submetidos ao tratamento, há uma manutenção da amplitude dos movimentos e da capacidade funcional do indivíduo. Quanto mais precoce é realizado o diagnóstico e o início do tratamento, maior é o impacto da medicação sobre a capacidade funcional e sobre a amplitude do

movimento articular (Neufeld e Muenzer, 2001; Clarke, 2008; Giugliani et al., 2010; Valayannopoulos e Wijburg, 2011; Giugliani, 2012).

Somente as MPS I, II, IV e VI possuem medicação específica para terapia de reposição enzimática. O medicamento, no entanto, não é facilmente acessível a todos que precisam dele. Apresentam alto custo financeiro e são produzidos por uma única empresa farmacêutica. Por não estar incluído na política de assistência farmacêutica do governo federal brasileiro, são adquiridos para o paciente apenas por meio de ações judiciais (Giugliani et al., 2010; Medeiros et al., 2013; Tomatsu et al., 2014).

Transplante de medula óssea (TMO)

No final da década de 80 o TMO passou a ser uma alternativa de tratamento para as doenças oriundas de erros inatos do metabolismo. O tratamento consiste em corrigir ou reduzir as anomalias viscerais dessas doenças (Nussbaum et al., 2008). Segundo os autores, o transplante é indicado para crianças com a forma grave da MPS I que tenham sido diagnosticadas antes dos 2 anos de idade. É que após essa idade a doença já compromete o SNC de forma irreversível. Desse modo, o transplante não surtiria efeito.

Considerando-se a existência da terapia de reposição hormonal, o TMO não é recomendado para as demais formas de MPS I e para os casos de MPS II e MPS VI devido aos altos riscos e por não apresentar bons resultados (Giugliani et al., 2010; Valayannopoulos e Wijburg, 2011).

O procedimento do TMO inicia-se a partir de uma quimioterapia para eliminar as células deficientes do organismo. Essa fase pode ter uma duração de até 12 meses. Quando bem sucedido, o transplante tem a capacidade de prolongar significativamente a sobrevivência da criança devido a uma normalização ou redução do tamanho do fígado, baço e coração. Também é capaz de reduzir os episódios de apneia do sono e as doenças

das vias aéreas superiores, bem como preservar a audição e propiciar maior mobilidade dos membros superiores. As anomalias esqueléticas, no entanto, não são corrigidas com o TMO (Nussbaum et al., 2008).

Os principais desafios desse tratamento estão na dificuldade de se encontrar doadores de medula óssea que sejam compatíveis e também da mortalidade associada ao procedimento (Valayannopoulos e Wijburg, 2011).

Considerando-se o fato do tecido dentário ser extremamente sensível à quimioterapia, Hingston et al. (2006) e Guven et al. (2008) ressaltaram a importância da presença do cirurgião dentista na equipe de acompanhamento de pacientes em tratamento de TMO. Segundo os autores, é essencial que o tratamento quimioterápico seja vinculado a uma atenção cuidadosa à cavidade bucal que inclua cuidados com a higiene, escovação supervisionada e acompanhamento odontológico periódico.

2.6 A odontologia e a MPS

As alterações bucais presentes na maior parte das pessoas com MPS destacam a importância de um cirurgião-dentista na equipe de atendimento multidisciplinar que cuida e acompanha esta parcela da população. A equipe de profissionais envolvida na assistência dos indivíduos com MPS não pode ignorar o papel da odontologia na conquista de melhores condições de vida para essa parcela da população (Hingston et al., 2006; Turra e Schwartz, 2009; Antunes et al., 2012; Cavaleiro et al., 2013; Gönüldas et al., 2014). Muitas vezes, as complicações odontológicas podem afetar a saúde geral das pessoas com MPS. Complicações que promoveriam dor ou afetariam a saúde geral podem ser evitadas quando o cuidado odontológico está presente (Fitzgerald e Verveniotis; 1998; Kuratani et al., 2005; Alpöz et al., 2006; Onçag et al., 2006; Turra e Schwartz, 2009; Antunes et al., 2012; James et al., 2012; Fonseca et al., 2014; Kantaputra et al., 2014; Savitha et al., 2015).

Os dentes decíduos das crianças com MPS devem receber cuidado especial. Em alguns casos, a dentição decídua não é substituída pela permanente (Alpöz et al., 2006). Por isso, a atenção odontológica para eles deve acontecer bem cedo.

A maioria dos indivíduos com MPS apresenta algum tipo de alteração na cavidade bucal. Dentre elas destacam-se as alterações da arcada dentária e da língua, que podem comprometer as funções de mastigação e deglutição (Turra e Schwartz, 2009). A hipertrofia gengival também é frequente (Antunes et al., 2012; James et al., 2012). Além de dificultar a higienização, em alguns casos o aumento de volume gengival ocasiona transtornos de deglutição e mastigação. A qualidade da higiene bucal está relacionada ao quadro clínico do paciente, conforme a sua capacidade de motricidade e de inteligência (Oliveira et al., 2008b; Antunes et al., 2012; James et al., 2012).

2.6.1 Manifestações bucais da MPS

As principais alterações bucais descritas nos indivíduos com MPS são: alterações de número e anatomia dos dentes decíduos e permanentes, atraso de erupção dos dentes permanentes, má oclusão (mordida cruzada e mordida aberta anterior ou posterior), protrusão da língua, macroglossia, palato estreito e profundo, limitações de abertura bucal, defeitos de esmalte (dentes decíduos e permanentes), diastemas, bruxismo, lesões de cárie e hipertrofia gengival (Fitzgerald e Verveniotis; 1998; Kuratani et al., 2005; Alpöz et al., 2006; Onçag et al., 2006; Turra e Schwartz, 2009; Almeida-Barros et al., 2012; Antunes et al., 2012; James et al., 2012; Fonseca et al., 2014; Kantaputra et al., 2014; Savitha et al., 2015). Quando associadas a uma dieta cariogênica e a uma escovação deficiente, muitas vezes a má oclusão atuará como fator predisponente da doença cárie (Onçag et al., 2006; Turra e Schwartz, 2009; Fonseca et al., 2014).

Hingston et al. (2006) descreveram o caso clínico de um paciente com MPS de 11 anos de idade que, aos 18 meses de vida, foi submetido a um TMO com sucesso. O exame bucal da criança mostrou a presença de má oclusão, de diastemas, macroglossia, higiene bucal deficiente e gengivite marginal. Wadenya et al. (2010) relataram um caso clínico de uma criança tratada com sucesso por meio de um TMO. O desenvolvimento dentário da criança foi acompanhado desde a dentição decídua. Os autores observaram que, nas diferentes fases da dentição, o efeito da terapia de medula óssea foi significativo e variável.

Uma amostra de 78 crianças/adolescentes com MPS I, II, III-B, IV-A e VI (média de idade entre 2,8 a 12,6 anos) foi examinada em Porto Alegre. A grande maioria dos pacientes apresentaram algum tipo de alteração na arcada dentária (98,4%) e na língua (95,9%). Considerando-se outras estruturas da cavidade bucal, observou-se que 70,0% a 90,0% dos participantes foram identificados com alguma alteração nos lábios, bochechas, mandíbula e palato duro (Turra e Schwartz, 2009).

Guimarães et al. (2010) descreveram o caso clínico de um indivíduo com MPS tipo VI que foi submetido com sucesso ao TMO aos 22 meses de idade. Aos 15 anos o adolescente foi examinado pelos autores, que verificaram que a MPS do paciente apresentava-se de forma moderada, com as seguintes características bucais: hiperplasia gengival, hipertrofia do rebordo alveolar maxilar, macroglossia, dentes não irrompidos, má oclusão e cisto dentífero. Mcgovern et al. (2010) avaliaram a cavidade bucal de 25 pacientes com MPS tipo I (Hurler) que foram submetidos com sucesso ao TMO. Os autores observaram que os pacientes apresentavam atraso de desenvolvimento dentário, má oclusão e anomalias dentárias, sendo as mais comuns a hipodontia e a microdontia.

Um estudo desenvolvido em um Centro de Referência no Rio de Janeiro analisou 12 pacientes com MPS. Verificou-se um percentual alto de lesões de cárie, doença periodontal, erupção dentária retardada, lábios grossos e processo alveolar mais espesso

entre os examinados (Antunes et al., 2012). Ribeiro et al. (2014) avaliaram 26 pacientes com MPS de um Centro de Referência do Ceará e observaram um alto índice de macroglossia, aumento gengival, diastemas generalizados e má oclusão. Os examinados apresentavam o terço médio da face encurtado, o terço inferior aumentado e um perfil convexo.

Fonseca et al., (2014), realizaram um estudo na Paraíba com 17 pacientes de MPS com média de idade de 13,2 anos. Foi um estudo pareado: para cada paciente com MPS dois pacientes controle foram selecionados. Os autores observaram diferenças entre os grupos quanto às medidas angulares faciais. Os pacientes com MPS apresentaram maior tendência de crescimento vertical da face, resultando em um padrão facial dolicocefálico. Os autores relataram que a presença de mordida aberta nos indivíduos com MPS possivelmente esta relacionada com a diminuição do espaço nasofaríngeo, um fator que pode ser responsável pela respiração bucal desses pacientes.

O achado mais comum nos indivíduos com MPS tipo IV refere-se a uma aparência facial comprometida esteticamente e funcionalmente. Nesses casos, o tratamento ortodôntico e protético tem condições de promover ao indivíduo uma estética melhor e uma oclusão satisfatória (Onçag et al., 2006).

Kuratani et al. (2005) descreveram o caso de uma paciente japonesa de 7 anos de idade diagnosticada com MPS IV na qual foi realizado tratamento ortodôntico por meio dos aparelhos fixo e móvel. Os autores observaram que após a intervenção ortodôntica a paciente adquiriu uma boa oclusão e função mastigatória. Resultados semelhantes foram descritos por Onçag et al. (2006), que relataram o caso de um paciente do sexo masculino de 22 anos de idade com MPS IV em que foi feita intervenção ortodôntica do tipo Edgewise.

Considerando-se as alterações de esmalte, normalmente o esmalte dos indivíduos com MPS é frágil e se apresenta com maior porosidade (Rolling et al., 1999). Com relação à morfologia dos dentes, os autores afirmaram que as cúspides geralmente são pontiagudas e os dentes incisivos possuem um formato de espada.

Fitzgerald e Verveniotis (1998) relataram um caso clínico de um paciente com MPS tipo IV (Mórquio) que apresentava dentes posteriores afilados e diastema na região dos dentes anteriores superiores. Radiograficamente os autores observaram que o esmalte dentário tinha uma espessura cerca de 25,0% menor, quando comparado ao esmalte de um dente sem alteração. O paciente apresentava baixa experiência de cárie dentária.

Guven et al. (2008) desenvolveram um estudo onde foram avaliados, radiográfica e histologicamente, o esmalte e a dentina dos dentes de um indivíduo portador de MPS tipo I de Hurler. Foram extraídos 9 dentes decíduos. Por meio de microscopia eletrônica de varredura verificou-se que os dentes apresentavam túbulos dentinários estreitos, espaços na junção dentina-esmalte e arranjos irregulares dos prismas dos esmaltes. Segundo os autores, o paciente apresentava abertura de boca limitada, diastemas, microdontia, aumento do tecido gengival e hipoplasia de esmalte dos dentes decíduos.

3 METODOLOGIA

3.1 Campo da pesquisa

Os pacientes com MPS foram selecionados em dois centros de referência para atendimento de pacientes com MPS em Belo Horizonte [Ambulatório de Erros Inatos do Metabolismo do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG) e Hospital João Paulo II]. As crianças/adolescentes sem MPS foram selecionadas nos ambulatórios São Vicente de Paula (Setor de adolescentes) e Bias Fortes (Setor de pediatria) do HC-UFMG. Os hospitais supra citados são públicos.

3.2 Considerações Éticas

Conforme Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS), de 10 de outubro de 1996, este estudo foi aprovado pela Diretoria de Ensino, Pesquisa e Extensão (DEPE) do HC-UFMG (ANEXO A) e pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da UFMG, por se tratar de um estudo envolvendo seres humanos (parecer 257.220, abril de 2013) (ANEXO B).

3.3 Desenho do estudo

O estudo tem um caráter quantitativo do tipo observacional transversal. A coleta de dados aconteceu por meio do exame clínico, radiográfico e análise facial dos pacientes com MPS e sem MPS. Os pais/responsáveis responderam um questionário estruturado abordando questões relacionadas ao tema abordado.

Os pais/responsáveis das crianças/adolescentes previamente selecionados foram contatados pessoalmente, ou por telefone, e receberam uma explicação prévia sobre a pesquisa, sendo convidados a irem na Faculdade de Odontologia da UFMG (FO-UFMG) para a coleta de dados. Foram incluídos, portanto, aqueles pais/responsáveis que

concordaram em responder o questionário, que permitiram o exame clínico, radiográfico e a análise facial do filho e que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (APÊNDICE A).

A coleta de dados foi realizada no sector de radiologia e em uma das clínicas da FO-UFMG. Quando foi identificada alguma necessidade de tratamento odontológico no participante, o responsável foi devidamente alertado e orientado sobre o fato, sendo encaminhado para atendimento odontológico na FO-UFMG.

3.4 População do estudo

Amostra

Não se têm disponíveis registros de sistemas de informação caracterizando a população acometida pela MPS, que faz parte de grupos de difícil localização e seleção para amostras. Por isso, é difícil obter-se uma amostra representativa de indivíduos com a doença na população geral. Desse modo, optou-se por uma amostra de conveniência composta pelo universo de pacientes com MPS atendidos no Ambulatório de Erros Inatos do Metabolismo do HC-UFMG e no Hospital João Paulo II. No ano 2013 foram identificados 65 indivíduos com MPS nos arquivos de registros de pacientes com MPS dos hospitais em questão. A faixa etária deles variou de 2 a 25 anos de idade.

A população do estudo foi selecionada na perspectiva de que os fenômenos em observação, separada ou concomitantemente, ocorram dentro daquele contexto. Desse modo o estudo contou com um grupo de comparação que viabilizou analisar a relação entre a condição (ter MPS ou não ter MPS) e o desfecho (características dentárias). Garante-se, assim, que ambos sejam variáveis aleatórias, ou seja, que variem entre as unidades de observação. Por isso, a população do estudo foi constituída de duas subpopulações: uma de crianças/adolescentes com MPS e uma de crianças/adolescentes sem MPS. Foram

selecionadas e originadas de populações de origens distintas, mas ambas atendidas pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Para cada paciente com MPS foi escolhido um participante do grupo de comparação.

Fonte e Critérios de Elegibilidade

Foram considerados os seguintes critérios de inclusão para os participantes:

- 1- Crianças/adolescentes com MPS e seus pais/responsáveis.
- 2- Crianças/adolescentes sem MPS ou outra condição especial (outra deficiência ou alguma doença crônica ou aguda) e seus pais/responsáveis.
- 3- Crianças/adolescentes atendidos nos Ambulatórios de Erros Inatos do Metabolismo e São Vicente de Paula do HC-UFMG e Hospital João Paulo II e seus pais/responsáveis.
- 4- Crianças/adolescentes que não estavam realizando (ou já tivessem realizado) tratamento ortodôntico e seus pais/responsáveis.

3.5 Instrumentos de coleta de dados

3.5.1 Questionário estruturado

O levantamento de dados com os pais/responsáveis foi realizado por meio de um questionário estruturado^a. O instrumento foi aplicado individualmente a cada responsável na forma de entrevista, caracterizando o contato face a face entre pesquisador e pesquisado.

^a Alguns dados obtidos por meio do questionário serão analisados em um outro estudo.

Foi composto por questões relacionadas às características individuais^a e gerais, aos hábitos comportamentais e à história médica e odontológica das crianças/adolescentes com MPS e sem MPS (APÊNDICE B). Esse instrumento foi adaptado a partir do estudo de Oliveira et al. (2008b; 2010).

3.5.2 Exame clínico odontológico

O exame da cavidade bucal do paciente foi realizado após a aplicação do questionário junto aos pais/responsáveis. Aconteceu sob luz artificial, na cadeira odontológica, maca ou cadeira de rodas. A equipe foi composta por uma examinadora e por uma anotadora/organizadora.

O espelho bucal e a sonda do Índice Periodontal Comunitário (sonda IPC) foram os instrumentos de medida utilizados para o exame clínico. Os resultados do exame clínico foram registrados na ficha de exame do indivíduo (APÊNDICE C).

O tipo de respiração dos indivíduos examinados foi identificado pro meio do “teste do espelho” (Oliveira et al., 2008a). Para isso foi utilizado um espelho dupla face sob o nariz. Caso o examinado fosse respirador nasal, o espelho ficava embaçado na porção superior. Caso fosse respirador bucal (sozinha ou associada à nasal), o espelho ficava embaçado na parte inferior.

^a A categorização étnica foi determinada através de critérios estabelecidos pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2011) para a cor da pele: branco, preto, marrom ou amarelo. A classe econômica de cada nível familiar e educacional dos pais/responsáveis foram avaliados de acordo com o critério de classificação econômica Brasil da Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP, 2012) (ANEXO C). As classes econômicas foram agrupadas em mais favorecida (compreendendo as classes sociais A e B), favorecida (C) e menos favorecida economicamente (classes D e E). A escolaridade dos pais/responsáveis foi mensurada por meio dos anos de estudo, sendo fo classificada com base em um ponto de corte de oito anos, o que corresponde ao ensino fundamental no Brasil.

Higiene bucal

A análise da higiene bucal foi realizada através do Índice de Higiene Oral Simplificado (IHOS) (Greene e Vermillion, 1964).

Gengivite

A presença de gengivite foi identificada quando a cor e contorno da gengiva não estavam de acordo com o padrão normal (Alaluusua and Malmivirta, 1994; Bonanato et al., 2009b).

Prevalência de cárie

O número de dentes com lesões de cárie considerou a presença de lesão cavitada. Os critérios de diagnóstico foram considerados com base na WHO (2013).

Defeitos de desenvolvimento de esmalte (DDE)

A presença de DDE foi registrada por meio do Índice DDE modificado (opacidade difusa, opacidade demarcada e hypoplasia de esmalte). O índice permite estabelecer o tipo (descoloração), o número (único ou múltiplo), a demarcação (demarcado ou difuso) e a localização dos defeitos.

Anomalias dentárias

Foram registrados dados referentes à presença de anomalias dentárias como dente conóide, agenesia, microdontia, giroversão e outras.

Exame oclusofacial

Os critérios de diagnóstico oclusal foram considerados com base nos estudos de Oliveira et al. (2008a; 2010b) e WHO (2013). Foram registrados dados sobre a relação oclusal anteroposterior e às alterações verticais e/ou transversais de oclusão^a (sobremordida/*overbite*, sobressaliência/*overjet* e mordida cruzada posterior). O diagnóstico oclusal foi realizado por meio do exame clínico e exame radiográfico.

Aqueles indivíduos diagnosticados com pelo menos um caso de protrusão, mordida cruzada posterior/anterior, mordida profunda, mordida aberta anterior e/ou mordida em topo foram classificados como portadores de má oclusão.

3.5.3 Diagnóstico facial^b

Os critérios de diagnóstico facial foram considerados com base nos estudos de Arnett (1993a; 1993b) e Proffit e Fields (2002). Essa técnica de diagnóstico visa identificar pacientes com desproporções severas (Arnett 1993a; 1993b; Proffit e Fields, 2002). Embora com menos detalhes do que um exame radiográfico, uma análise facial cuidadosa fornece informações das relações ósseas abaixo do tecido (Proffit e Fields, 2002). Foi realizada a análise frontal e a análise lateral da face.

3.5.4 Exame Radiográfico^b

Foram realizados dois tipos de procedimentos radiográficos: telerradiografia e radiografia panorâmica

^a Para a obtenção das medidas do *overjet* e *overbite* foi utilizada a sonda IPC. As medidas até 3mm foram consideradas normais.

^b Os dados referentes à análise facial e ao exame radiográfico serão analisados em um outro estudo.

a) Telessradiografia

Foi avaliado o padrão esquelético, o padrão de crescimento e o padrão dentário dos indivíduos com MPS e sem MPS (Proffit e Fields, 2002; Petrelli, 2011).

b) Radiografia Panorâmica

Possibilita uma visão geral das estruturas que compõem o completo maxilo-
mandibular: dentes, tecido ósseo, seios maxilares, articulação têmporo-mandibular,
cavidade nasal (Howerton e Iannucci, 2010).

3.6 Calibração da examinadora

Foi realizada a calibração teórica, por meio de figuras e slides. Foi conduzida para verificação da variabilidade diagnóstica intra-examinadora, com um intervalo de 7 a 14 dias entre os dois momentos de calibração teórica.

O próximo passo foi a calibração prática da examinadora, seguindo um padrão ouro de diagnóstico e conduzida com um intervalo de 7 dias entre os dois momentos da calibração. Devido ao número limitado de crianças e adolescentes com MPS, foram examinadas somente crianças/adolescentes sem MPS. A calibração foi feita em 20 crianças/adolescentes de uma escola pública no município de Confins, Minas Gérias. A partir dos valores kappa obtidos (0,76 a 0,98) verificou-se que a examinadora se encontrava treinando para realizar a coleta de dados.

3.7 Estudo piloto

O estudo piloto foi realizado após a fase de calibração da examinadora. Participaram dessa fase 5 crianças/adolescentes com MPS e 5 sem MPS, bem como os pais/responsáveis. A coleta de dados foi realizada nos hospitais previamente selecionados.

Esta etapa teve por finalidade avaliar a metodologia e os instrumentos da coleta de dados. Após análise dos dados foi iniciado o estudo principal. Os participantes do estudo piloto foram incluídos na amostra final do estudo.

3.8 Estudo principal

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

3.9 Processamento dos dados

Os dados referentes aos questionários e exames clínico obtidos ao longo do estudo foram devidamente armazenados e analisados por meio do software Statistical Package for Social Science - SPSS® (versão 21.0). O processamento incluiu codificação, digitação, edição dos dados e análise estatística.

Previamente à análise estatística dos dados foi realizada a análise descritiva.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

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

ARTIGO**A paired comparison of dental characteristics of Brazilians with and without Mucopolysaccharidosis**

Tahyná Duda Deps¹ (tahyna@hotmail.com)

Natalia Cristina Ruy Carneiro¹ (nataliacrcarneiro@hotmail.com)

Esdras Castro França¹ (esdrasodonto@gmail.com)

Eugênia Ribeiro Valadares² (eugenia@medicina.ufmg.br)

Isabela Almeida Pordeus¹ (isabela.pordeus@gmail.com)

Ana Cristina Borges-Oliveira^{3*} (anacboliveira@yahoo.com.br)

¹Department of Pediatric Dentistry and Orthodontics, Faculty of Dentistry, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

²Department of Propedeutica Complementar, Faculty of Medicine, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

³Department of Social and Preventive Dentistry, Faculty of Dentistry, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

Artigo submetido ao periódico *Orphanet Journal of Rare Diseases*
(Qualis - Medicina A1 / Fator de impacto 3,96) (Anexo D e Anexo E)

ABSTRACT

Background: There are several oral manifestations present in individuals with Mucopolysaccharidosis (MPS). Among them is the malocclusions, dental anomalies and dental caries. Alterations in the oral cavity can result in infections and nutritional, respiratory, chewing and speech problems in this population, which often has a severely debilitated state of general health. The aim of the present study was to compare the dental characteristics of individuals with and without Mucopolysaccharidosis (MPS). **Methods:** The paired cross-sectional study was composed on a sample of 29 parents/children with MPS and 29 parents/normal children. The individuals were between three and 27 years old and were attending in two hospitals in Belo Horizonte, southeastern Brazil. The parents answered a questionnaire on sociodemographic and behavioral aspects of their children. The dental characteristics of the patients were evaluated by clinical examination of dental caries, gingivitis, malocclusion, dental anomalies and developmental defects of enamel (DDE). The examiner was previously calibrated, and kappa values between 0.76 and 0.98 were obtained. Data were analyzed by means of univariate and bivariate analysis (X^2 test), with a level of confidence of 95.0%. The study was approved by the Research Ethics Committee of the *Universidade Federal de Minas Gerais*. **Results:** The average age of the patients was 13.9 years (± 7.2). The majority of them was male (58.6%), had black/brown skin color (70.7%) and from favored or more favored economic classes (89.7%). When groups were compared, there was a statistically significant association between them and the variables gingivitis, dental malocclusion and anomalies ($p < 0.05$). The chance of being diagnosed with a malocclusion, dental anomaly and/or gingivitis was higher in the group of patients with MPS. **Conclusions:** The results showed that there is a greater prevalence of malocclusion, dental anomalies and gingivitis among individuals with MPS than in normal individuals.

Keywords: Mucopolysaccharidosis, Dental care for disabled, Disabled children, Oral health.

Background

Mucopolysaccharidosis (MPS) is a group of rare diseases caused by lysosomal enzyme deficiencies that lead to glycosaminoglycans (GAG) accumulation. They are characterized as severe, chronic and multisystemic and are associated with a high level of mortality and morbidity. The diseases are classified into seven types, with classification based on the deficiency of 11 enzymes (Type I, II, III, IV, VI, VII, IX). All, except type II, have an autosomal recessive genetic inheritance pattern [1-3]. It is estimated that the global incidence of MPS is between 1:25,000 to 1:52,000 live births [1,2,4,5]. In Brazil the prevalence of the disease remains unknown [2].

Each type of MPS possesses significant clinical heterogeneity, but some characteristics are common to all types: cardiac problems, respiratory insufficiency, hepatosplenomegaly, short stature, delayed motor development, hearing loss, limited joint mobility, macrocephaly, skeletal dysplasia, facial and dental abnormalities, macroglossia and umbilical and inguinal hernias. The disease has high rates of morbidity and mortality [3,4,6,7]. According to a previous study, corneal clouding is not frequent with MPS II, III and IV, and mental retardation is not usual with MPS IV and VI [8].

The main oral alterations described among individuals with MPS are: alterations of number and anatomy of deciduous and permanent teeth, enamel defects (primary and permanent teeth), eruption delay of permanent teeth, diastema, malocclusion (mainly anterior open bite and crossbite), tongue protrusion and largue, limited oral opening, bruxism and dental caries [3,4,8-15]. Oral health has a fundamental role in the life of

individuals with MPS. Oral disease can result in infections and nutritional, respiratory, chewing and speech problems in this population, which often has a severely debilitated state of general health [14-17].

Although individuals with MPS suffer from various orofacial alterations, there is a lack of studies about the characteristics of such alteration [4,12,14,15,17]. Most existing studies are reports of clinical cases [8-10,13,16].

The aim of the present study was to compare the dental characteristics of individuals with MPS and without MPS. The hypothesis is that individuals with MPS have a greater prevalence of dental caries, gingivitis, malocclusion, dental anomalies and developmental defects of enamel (DDE) than normal individuals.

Methods

Study design and sample characteristics

A matched cross-sectional study of individuals with and without MPS and their respective parents/guardians was performed. The study universe included 34 individuals with MPS treated at two referral centers on MPS in Belo Horizonte, state of Minas Gerais, southeastern Brazil. The choice of location resulted in a convenience sample (non-random sample), where individuals could be selected based on a value judgment rather than statistical randomness. Such samples generally comprise more accessible individuals [18,19]. Normal individuals and their parents/guardians were treated in the outpatient pediatric clinic of a university's hospital in Belo Horizonte. A comparison group was drawn from this dataset, individually matched for age and gender (one normal person for each person with MPS). Such pairing is a strategy used in research to make data more reliable when comparing two groups that may be different for an given variable, but similar in other ways [20].

The parents/guardians of the selected individuals were contacted in person or by telephone and before being invited to participate in the present study, were given an explanation of the purpose and nature of the research. Data collection was performed in a dental clinic at the Faculty of Dentistry of UFMG in Belo Horizonte. Data acquisition involved a clinical oral examination and interviews with parents/guardians. This study was approved by the Research Ethics Committee of the *Universidade Federal de Minas Gerais* (UFMG).

Non-clinical examination

The parents/guardians answered a questionnaire about the sociodemographic and behavioral aspects of their children. Ethnic categorization was determined using criteria established by the Brazilian Institute of Geography and Statistics for skin color: white, black, brown or yellow [21]. The economic class of each family and educational level of parents/guardians were evaluated using the Brazilian Economic Classification Criteria [22], grouped into more economically favored (comprising social classes A and B), favored (C) and less favored (classes D and E). Mother's schooling (years of study) was categorized based on a cut-off point of eight years, which corresponds to a primary school education in Brazil.

Clinical oral examination

The dental characteristics of the patients were evaluated by clinical examination of dental caries, gingivitis, malocclusion, dental anomalies and DDE. The type of MPS was identified from the patient's medical records.

The diagnostic criteria for carious lesions were based on the definition of the World Health Organization (WHO) [23]: 1) healthy tooth (absence of a cavitated lesion); 2) tooth

decay (presence of cavitated lesion). Gingivitis was determined when the gingival contour and color were abnormal. It was recorded as present or absent [24,25].

The presence of dental anomalies and malocclusion was based in WHO [23] and Oliveira et al. [26]: alterations of overjet (protrusion, anterior crossbite, absent), overbite (deep overbite, anterior open bite, absent, edge-to-edge) and posterior crossbite. When at least one condition was diagnosed, the subject was classified as suffering from an occlusal problem stemming from a variation in vertical or transversal occlusion. Overbite, overjet, and posterior crossbite were identified through clinical examination. DDE was assessed in accordance with the modified DDE index (diffuse opacity, demarcated opacity and enamel hypoplasia [27]).

Clinical examination was carried out by the researcher TDD. The clinical examination was performed with the patient sitting in a conventional dental chair under standard illumination. The examiner used appropriate individual protection equipment to avoid cross infection. Mouth mirrors (PRISMA®, São Paulo, Brazil) and a Community Periodontal Index probe (WHO-621; Trinity, Campo Mourão, PA, Brazil) were used for the dental examination. Radiography was not used.

Calibration exercise

A calibration and training exercise was carried out prior to the study. It consisted of two stages. The first stage included a theoretical discussion regarding the diagnosis of dental caries, gingivitis, malocclusion, dental anomalies and DDE. The criteria for clinical diagnosis were discussed and defined and oral clinical examination training with slides was performed [18,19,28]. Specialists in paediatric dentistry and orthodontics were taken as the gold standard for the theoretical framework and oral clinical examination. Training with slides was performed on two different occasions with a one week interval between

sessions. Data analysis involved the calculation of Kappa coefficients (0.76-0.98). The second stage was the clinical examination. Intra-examiner reliability was determined on a tooth-by-tooth basis for each clinical condition [28]. Five individuals with MPS and five without MPS from one of the referral centers for patients with MPS and from the Pediatric Outpatient Clinic were examined and re-examined after a two week interval to calculate intra-examiner agreement. The Kappa test results were very good, with scores of 0.94 for dental caries, 0.93 for malocclusion, 0.95 for dental anomalies and 0.89 for DDE. As a result the examiner was considered able to carry out the main study.

Pilot study

A pilot study was conducted during the second calibration stage to analyze the methodology and logistics of the research. The results of the pilot study indicated that no changes to the methodology were required. The sample from this pilot study was included in the main study.

Statistical analysis

Data was analyzed using the Statistical Package for Social Sciences software (SPSS for Windows, version 20.0, SPSS Inc, Chicago, IL, USA). Following descriptive analysis, bivariate analysis was used to evaluate associations between the groups and the independent variables. This was performed using the chi-squared test ($p < 0.05$).

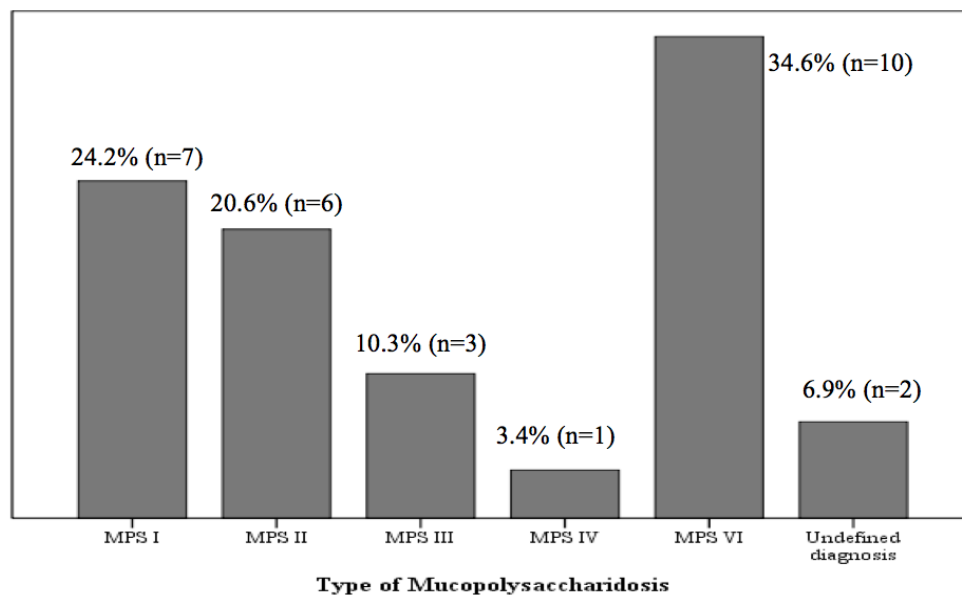
Results

The present study evaluated 29 pairs of patients with MPS and their parents/guardians, which represented 85.3% of the previously defined study universe. There were 11 losses because refusal, death, other reason. A total of 29 normal individuals

and their respective parents/guardians also participated in the study.

The individuals with and without MPS were between three and 27 years old. The average age was 13.9 years (± 7.2) and the median was 14.0 years. The majority of individuals were male (58.6%), had black/brown skin color (70.7%) and were from favored or more favored economic classes (89.7%). None of the patients examined had a history of orthodontic treatment. The age of parents/guardians varied from 23 to 59 years, with a mean of 40.9 years ($+9.0$) and a median of 40.0 years. The majority of them had eight years or more of schooling (67.2%) and declared to be the mother of the patient (93.1%).

The distribution of patients according to type of MPS is described in graph 1. Two individuals with MPS had not yet had their type of MPS diagnosed during the period of data collection and they were under investigation of MPS type.



Graphic 1- Distribution of patients with MPS according to the type of the disease (N=29).

Table 1 shows homogeneity between groups paired for gender and age ($p>0.05$). The groups were also similar in terms of variables of skin color and economic class ($p>0.05$).

Table 1- Distribution of patients according to presence of MPS (N=58)

INDIVIDUAL VARIABLE	GROUP			P value ^a
	With MPS n (%)	Without MPS n (%)	Total n (100.0%)	
Sex				
Male	17 (50.0)	17 (50.0)	34	1.00
Female	12 (50.0)	12 (50.0)	24	
Age (years)				
3-12	13 (50.0)	13 (50.0)	26	1.00
13-27	16 (50.0)	16 (50.0)	32	
Skin color				
White	9 (52.9)	8 (47.1)	17	0.773
Black / Brown	20 (48.8)	21 (51.2)	41	
Economic Class				
Maost favored (A+B)	13 (56.5)	10 (43.5)	23	0.312
Favored (C)	14 (48.3)	15 (51.7)	29	
Less favored (D+E)	2 (33.3)	4 (66.7)	6	

^a X² Test (5% significance level)

The results of bivariate analysis to examine the relationships between genetic condition and the dental clinical variables of individuals with or without MPS are shown in table 2. Most independent variables demonstrated strong crude associations with genetic condition. The variables gingivitis, malocclusion and dental anomalies were statistically significant ($p<0.05$). The chance of being diagnosed with a malocclusion, dental anomaly and/or gingivitis was higher in the group of patients with MPS.

Table 2- Absolute and relative frequency of dental characteristics of patients according to presence of MPS (N=58)

INDEPENDENT VARIABLE	GROUP			P value ^a	Odds Ratio (95% CI) ^b
	With MPS n (%)	Without MPS n (%)	Total n (100.0%)		
Dental caries					
≥ 1 tooth	10 (58.8)	7 (41.2)	17	0.387	1.65 (0.52-5.19)
Absent	19 (46.3)	22 (53.7)	41		1
Gingivitis					
Present	28 (56.0)	22 (44.0)	50	0.046	3.42 (0.08-13.43)
Absent	1 (12.5)	7 (87.5)	8		1
Malocclusion					
Present	24 (61.5)	15 (38.5)	39	0.012	4.48 (1.33-14.99)
Absent	5 (26.3)	14 (73.7)	19		1
Dental anomalies					
Present	17 (73.9)	6 (26.1)	23	0.003	5.43 (1.69-17.38)
Absent	12 (34.3)	23 (65.7)	35		1
DDE					
Present	16 (55.2)	13 (44.8)	29	0.431	1.51 (0.53-4.26)
Absent	13 (44.8)	18 (55.2)	29		1

^aX² Test (5% significance level) / ^b 95% CI: Confidence Interval

The types of malocclusions identified in 39 patients were alterations of overjet (53.4%), overbite (55.2%) and posterior crossbite (12.1%). A total of 23 patients suffered from some form of dental anomaly. The dental anomalies diagnosed were giroversion (69.5% / n=16), agenesis (17.4% / n=4) and others [conoid teeth and microdontia (13.1% / n=3)].

Discussion

The results of the present study support the hypothesis that individuals with MPS have a greater chance of suffering from malocclusion, dental anomalies and gingivitis than normal individuals. This difference most likely related to the occlusal and facial features and developmental abnormalities present in the population with MPS. In addition to joint and dental alterations, skeletal deformities are also found in the majority of individuals with MPS [4,8,15,29]. The aesthetic and functional impairment of the orofacial region is common in individuals with MPS, being similar in all types of MPS [8,10,29].

A high prevalence of malocclusion among patients with MPS (61.5%) was also identified in a study by Kantaputra et al. [17]. Using clinical exam and panoramic radiograph the authors evaluated 17 Thai, Turkish and Indian patients with MPS and found that 87.0% suffered from some form of malocclusion. Other studies have also identified a high prevalence of malocclusion in individuals with MPS [4,8,14,15,30].

Environmental and behavioral factors have a major influence on the development of deformities in the lips, tongue, jaw, hard palate and dental arch in individuals with MPS. It is therefore important that this population group receives pediatric, otolaryngology, speech therapy and dental treatment as soon as possible [4,14]. A Brazilian study found that the intake of only soft food until the age of two was common among 78 patients with MPS. This habit contributes to a low chewing quality (lips apart, extremely slow speed), alterations to the development of the stomatognathic system, and the appearance of open bite and crossbite type malocclusions [4].

Orthodontic and prosthetic treatment can aesthetically improve the life of the individual by establishing satisfactory occlusion [8]. A case study described by Kuratani et al. [9] showed how early orthodontic treatment could be successful in improving the chewing ability of a patient with MPS IV.

The majority of the population with MPS in the present study had some kind of dental anomaly (73.9%), with giroversions and agenesia the most common. McGovern et al. [30] evaluated the oral cavity of 25 patients with MPS and also found a high prevalence of dental anomalies, the majority of which were hypodontia and microdontia. Other authors have described how dental anomalies such as agenesia, microdontia, and conoid teeth are very common among this population group [3,12].

The results showed that the prevalence of gingivitis was higher in patients with MPS. This result was statistically significant and similar to other studies [30-32]. One of

the possible explanations for this is that due to their disability, responsibility of the daily oral hygiene of individuals with MPS falls to their parents/guardians, who may not always be able to perform this task, or who might not have received information about the importance of brushing their child's teeth, or the best way to go about this task. A number of authors have stressed the importance of providing information to caregivers, along with training about how to remove plaque in a disabled person [4,13,16,17,33,34].

The hypothesis that a person with MPS has a higher chance of being diagnosed with dental caries and DDE was not supported. However, in terms of the association between dental caries and patients with or without MPS, the number of teeth was not calculated. In other words, the fact that agenesis, hypodontia and microdontia normally occur in people with MPS was not considered in this analysis [3,12,30]. As a result, care must be taken when affirming that individuals with MPS had the same chance of suffering from dental caries as the control group, irrespective of the type of MPS. Some studies have identified a significant prevalence of dental caries in the population with MPS [3,12]. However, the number of teeth present in the oral cavity was also not considered in these studies.

One possible limitation of this study was that due to the difficulty in locating individuals with MPS among the general population, a convenience sample was used. While patients were selected at two referral centers for the treatment of MPS in Minas Gerais, the sample is not representative of all individuals with MPS in this state, limiting the usefulness of the present study for making inferences from the analytical results. The small sample size reflected the rare nature of this disease.

Despite these limitations, one of the strengths of this study was the one-to-one matching of individuals, in which the oral characteristics of a person with MPS and without MPS could be compared, allowing the exclusion of factors that are normally

associated with tooth condition. Such comparisons enabled one to control for the age, gender, ethnicity and economic status of the population studied, all of which are related to the oral characteristics studied.

Regular monitoring of individuals with MPS by a team of professionals is vital. This team should include a pediatrician, a clinical, a geneticist, a pulmonologist, an otorhinolaryngologist, an ophthalmologist, an orthopedist, a neurologist, a physiotherapist, a dentist, a speech therapist and a psychologist. Such monitoring can lessen the symptoms of MPS, improving the quality of life of this population group [2,3,6,8-10,30,35]. According to these authors, possible complications associated with orofacial alterations and dental diseases can be identified, prevented and treated at an early stage. Savitha et al. [16] confirmed the importance of dental care in the management of MPS, as well as the key role that the dentist, especially the pediatric dentist, has in the diagnostic and treatment process of children suffering from this condition.

One of the main challenges posed by MPS today remains the rarity of the disease, its signs and symptoms. This lack of knowledge leads to late, and often incorrect, diagnosis. The awareness and dissemination of the disease is very important, as the sooner the patient is diagnosed, the sooner his or her quality of life can be improved. Further research is required to explore the dynamics involved in dental care for people with MPS. An understanding of the oral characteristics of people with MPS may potentially facilitate better care for this population group, with the aim of improving the oral health of MPS patients.

Conclusion

The results of this paired study show that there is a greater prevalence of malocclusion, dental anomalies and gingivitis among individuals with MPS than in normal

individuals.

Availability of supporting data

The data sets supporting the results of this article are included within the paper.

Abbreviations

MPS: Mucopolysaccharidosis; GAG: glycosaminoglycans; DDE: Developmental defects of enamel; UFMG: Universidade Federal de Minas Gerais; WHO: World Health Organization; SPSS: Statistical Package for Social Sciences; CI: Confidence interval; CNPq: National Council of Scientific and Technological Development

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

ACBO designed the project, supervised and coordinated the whole process and wrote the manuscript. TDD, NCRC and ECF collected the data. TDD, ERV, IAP and ACBO participated in writing the manuscript. ERV, IAP and ACBO were involved in statistical analysis and data interpretation. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgements

We acknowledge the financial support of National Council of Scientific and Technological Development (CNPq).

References

1. Coelho JC, Wajner M, Burin MG, Vargas CR, Giugliani R. Selective screening of 10.000 high-risk Brazilian patients for the detection of inborn errors of metabolism. *Eur J Pediatr*. 1997;156:650-4.
2. Martins AM, Dualibi AP, Norato D, Takata ET, Santos ES, Valadares ER, Porta G, de Luca G, Moreira G, Pimentel H, Coelho J, Brum JM, Semionato Filho J, Kerstenetzky MS, Guimarães MR, Rojas MV, Aranda PC, Pires RF, Faria RG, Mota RM, Matte U, Guedes ZC. Guidelines for the Management of Mucopolysaccharidosis Type I. *J Pediatr*. 2009;155:S32-46.
3. Lin HY, Chuang CK, Chen MR, Chiu PC, Ke YY, Niu DM, Tsai FJ, Hwu WL, Lin JL, Lin SP. Natural history and clinical assessment of Taiwanese patients with mucopolysaccharidosis IVA. *Orphanet J Rare Dis*. 2014; 9:1-10.
4. Turra GS, Schwartz VD. Evaluation of orofacial motricity in patients with mucopolysaccharidosis: a cross-sectional study. *J Pediatr (Rio J)*. 2009;85:254-60. [Portuguese]
5. Giugliani R, Federhen A, Rojas MV, Vieira TA, Artigalás O, Pinto LL et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidoses I, II and VI: Recommendations from a group of Brazilian F experts. *Rev Assoc Med Bras*. 2010;56:271-7. [Portuguese]
6. Valayannopoulos V, Wijburg AF. Therapy for the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:49-59.
7. Pastores GM, Arn P, Beck M, Clarke JT, Guffon N, Kaplan P, et al. The MPS I registry: design, methodology, and early findings of a global disease registry for monitoring patients with Mucopolysaccharidosis Type I. *Mol Genet Metab*.

- 2007;91:37-47.
8. Onçag G, Ertan Erdinc AM, Cal E. Multidisciplinary treatment approach of Morquio syndrome (Mucopolysaccharidosis Type IVA). *Angle Orthod.* 2006;76:335-340.
 9. Kuratani T, Miyawaki S, Murakami T, Takano-Yamamoto T. Early orthodontic treatment and long-term observation in a patient with Morquio syndrome. *Angle Orthod.* 2005;75:881-7.
 10. Alpöz AR, Coker M, Celen E, Ersin NK, Gokcen D, van Diggelenc OP, Huijmansc JG. The oral manifestations of Maroteaux-Lamy syndrome (mucopolysaccharidosis VI): a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;101:632-7.
 11. Valayannopoulos V, Nicely H, Harmatz P, Turbeville S. Mucopolysaccharidosis VI. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:1-20.
 12. James A, Hendriksz CJ, Addison O: The oral health needs of children, adolescents and young adults affected by a mucopolysaccharide disorder. *JIMD Rep.* 2012;2:51-8.
 13. Antunes LA, Nogueira AP, Castro GF, Ribeiro MG, de Souza IP. Dental findings and oral health status in patients with mucopolysaccharidosis: a case series. *Acta Odontol Scand.* 2013;71:157-67.
 14. Ribeiro EM, Fonteles CS, Freitas AB, da Silva Alves KS, Monteiro AJ, da Silva CA. A clinical multicenter study of orofacial features in 26 Brazilian patients with different types of Mucopolysaccharidosis. *Cleft Palate Craniofac J.* 2014;11:57-69.
 15. Fonseca FR, de Santana Sarmiento DJ, Vasconcelos Medeiros PF, Diniz DN,

- dos Santos MT. Patients with mucopolysaccharidosis have tendencies towards vertical facial growth. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014;72:2539-46.
16. Savitha NS, Saurabh G, Krishnamoorthy SH, Nandan S, Ambili A. Hunter's syndrome: A case report. *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* 2015;33:66-8.
 17. Kantaputra PN, Kayserili H, Güven Y, Kantaputra W, Balci MC, Tanpaiboon P, Uttarilli A, Dalal A. Oral manifestations of 17 patients affected with mucopolysaccharidosis type VI. *J Inherit Metab Dis.* 2014;37:263-8.
 18. Freedman D, Pisani R, Purves RA. *Statistics.* 3 ed. W.W. New Yourk: Norton; 1998.
 19. Kirkwood BR, Stern J. *Essentials of Medical Statistics.* London: Blackwell; 2003.
 20. Fung K, Lawrence H, Allison P. A paired analysis of correlates of dental restorative care in siblings with and without Down syndrome. *Spec Care Dentist.* 2008;28:85-91.
 21. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. *Características étnico-raciais da população.* Rio de Janeiro. 2011.
<<http://portal.mte.gov.br/data/files/8A7C816A316B688101318AB565C54F14/PCERP2008.pdf>>. Accessed 19 Sept 2014.
 22. Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP). *Critério de Classificação Econômica Brasil.* São Paulo. 2012.
<http://www.abep.org/novo/Content.aspx?ContentID=301>.
Accessed 11 Oct 2013.
 23. World Health Organization (WHO). *Oral Health Surveys.* 5 ed. Geneva: World Health Organization. 2013.

http://www.who.int/oral_health/publications/9789241548649/en/.

Accessed 17 Aug 2014.

24. Alaluusua S, Malmivirta R. 1994. Early plaque accumulation: a sign for caries risk in young children. *Community Dent Oral Epidemiol.* 22:273-6.
25. Bonanato K, Paiva SM, Pordeus IA, Ramos-Jorge ML, Barbabela D, Allison PJ. Relationship between mother's sense of coherence and oral health status of preschool children. *Caries Res.* 2009;43:103-9.
26. Oliveira AC, Paiva SM, Campos MR, Czeresnia D. 2008. Factors associated with malocclusions in children and adolescents with Down syndrome. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2008;133:489e1-8.
27. A review of the developmental defects of enamel index (DDE index). Commission on Oral Health, Research & Epidemiology. Report of an FDI Working Group. *Int Dent J.* 1992;42:411-26.
28. Rigby AS. Statistical methods in epidemiology. Towards an understanding of the kappa coefficient. *Disabil Rehabil.* 2000;22:339-44.
29. Oussoren E, Brands MM, Ruijter GJ, der Ploeg AT, Reuser AJ. Bone, joint and tooth development in mucopolysaccharidoses: relevance to therapeutic options. *Biochim Biophys Acta.* 2011;1812:1542-56.
30. McGovern E, Owens L, Nunn J, Bolas A, Meara AO, Fleming P. Oral features and dental health in Hurler Syndrome following hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Paediatr Dent.* 2010;20:322-9.
31. Rolling I, Clausen N, Nyvad B, Sindet-Pedersen S. Dental findings in three siblings with Morquio's syndrome. *Int J Paediatr Dent.* 1999;9:219-24.
32. Hingston EJ, Hunter ML, Hunter B, Drage N. Hurler's syndrome: dental

- findings in a case treated with bone marrow transplantation in infancy. *Int J Paediatr Dent*. 2006;16:207-12.
33. World Health Organization (WHO). World report on disability. Geneva: World Health Organization. 2011.
http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789240685215_eng.pdf. Accessed 13 Mar 2015.
34. Oliveira JS, Prado Jr RR, Lima KRS, Amaral HO, Moita Neto JM, Mendes RF. Intellectual disability and impact on oral health: a paired study. *Spec Care Dentist*. 2013;33:262-8.
35. Guven G, Cehreli ZC, Altun C, Sencimen M, Ide S, Bayari SH, Karacay S. Mucopolysaccharidosis type I (Hurler syndrome): oral and radiographic findings and ultrastructural/chemical features of enamel and dentin. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008;105:72-8.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por ser minoria dentro da população geral, o público acometido por necessidades especiais muitas vezes acaba sendo desconsiderado ou ignorado dentro das medidas implementadas por programas de saúde pública. Essa realidade é desanimadora e necessita de mudanças. Mesmo que as doenças bucais possam causar quadros de dor, infecções, complicações respiratórias e problemas mastigatórios e de fala, os cuidados com a saúde bucal ainda são vistos como baixa prioridade, quando comparados aos cuidados médicos e sociais direcionados aos indivíduos com a MPS.

Frente às várias características presentes na MPS, é evidente a relevância da assistência aos indivíduos diagnosticados pela doença ser conduzida a partir de uma abordagem integral. Qualquer aproximação, não só com a família, mas também com os profissionais de áreas afins, só engrandece a odontologia e a população por ela assistida, proporcionando inclusive melhoras nas políticas públicas de saúde direcionadas às pessoas com deficiência.

A identificação das características dentárias abordadas neste estudo, de pacientes com MPS, constitui uma ferramenta necessária para uma intervenção terapêutica mais eficaz. O atendimento multidisciplinar e o acompanhamento precoce visando a prevenção promove uma melhora na qualidade de vida desses indivíduos. Esse é o ponto de partida para a promoção da saúde bucal deste grupo.

6 REFERÊNCIAS GERAIS

1. A review of the developmental defects of enamel index (DDE index). Commission on Oral Health, Research & Epidemiology. Report of an FDI Working Group. *Int Dent J.* 1992; 42:411-426.
2. Alaluusua S, Malmivirta R. Early plaque accumulation: a sign for caries risk in young children. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1994; 22:273-276.
3. Almeida-Barros RQ, Oka SC, Pordeus AC, de Medeiros PF, Bento PM, Godoy GP. Oral and systemic manifestations of mucopolysaccharidosis type VI: a report of seven cases. *Quintessence Int.* 2012; 43:32-38.
4. Alpöz AR, Coker M, Celen E, Ersin NK, Gokcen D, van Diggelenc OP, Huijmansc JG. The oral manifestations of Maroteaux-Lamy syndrome (mucopolysaccharidosis VI): a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006; 101:632-637.
5. Antunes LA, Nogueira AP, Castro GF, Ribeiro MG, de Souza IP. Dental findings and oral health status in patients with mucopolysaccharidosis: a case series. *Acta Odontol Scand.* 2012; 71:157-67.
6. Arnett, GW, BergmanR. Facial keys to orthodontic diagnosis and treatment planning. Part I. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1993a; 103:299-312.
7. Arnett GW, Bergman R. Facial keys to orthodontic diagnosis and treatment planning. Part II. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1993b; 103:395-411.
8. Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP). Critério de Classificação Econômica Brasil. São Paulo, 2012. Disponível em:
<<http://www.abep.org/novo/Content.aspx?ContentID=301>> Acesso: 11 out. 2013.
9. Azevedo AC, Schwartz IV, Kalakun L, Brustolin S, Burin MG, Beheregaray AP,

- Leistner S, Giugliani C, Rosa M, Barrios P, Marinho D, Esteves P, Valadares E, Boy R, Horovitz D, Mabe P, da Silva LC, de Souza IC, Ribeiro M, Martins AM, Palhares D, Kim CA, Giugliani R. Clinical and biochemical study of 28 patients with mucopolysaccharidosis type VI. *Clin Genet.* 2004; 66:208-213.
10. Baehner F, Schmiedeskamp C, Krummenauer F, Miebach E, Bajbouj M, Whybra C, Kohlschütter A, Kampmann C, Beck M. Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. *J Inher Metab Dis.* 2005; 28:1011-1017.
 11. Ballabio A, Gieselmann V. Lysosomal disorders: from storage to cellular damage. *Biochim biophys acta.* 2009; 1793:684-696.
 12. Batzios, DI. Brain and Spinal MR. Imaging Findings in Mucopolysaccharidoses: A Review. *Am J Neuroradiol.* 2013; 34:5-13.
 13. Bonanato K, Paiva SM, Pordeus IA, Ramos-Jorge ML, Barbabela D, Allison PJ. Relationship between mother's sense of coherence and oral health status of preschool children. *Caries Res.* 2009; 43:103-109.
 14. Borges FM, Tavares FS, Silva PC, Oliveira ZA, Ballarin MA, Gomes RA, Ferreira BP. Mucopolissacaridose tipo IV (Síndrome de Maroteaux-Lamy): Avaliação endócrina de três casos. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2003; 47:87-94.
 15. Cavaleiro RM, Pinheiro Md, Pinheiro LR, Tuji FM, Feio Pdo S, de Souza IC, Feio RH, de Almeida SC, Schwartz IV, Giugliani R, Pinheiro JJ, Santana-da-Silva LC. Dentomaxillofacial manifestations of mucopolysaccharidosis VI: clinical and imaging findings from two cases, with an emphasis on the temporomandibular joint. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2013; 116:141-148.
 16. Clarke LA. The mucopolysaccharidoses: a success of molecular medicine. *Expert Rev Mol Med.* 2008; 10:10-18.

17. Clarke, JT. A clinical guide to inherited metabolic diseases. Cambridge: Cambridge University Press; 1996.
18. Coelho JC, Wajner M, Burin MG, Vargas CR, Giugliani R. Selective screening of 10.000 high-risk Brazilian patients for the detection of inborn errors of metabolism. *Eur J Pediatr*. 1997; 156:650-654.
19. Cross EM, Grant S, Jones S, Bigger BW, Wraith JE, Mahon LV, Lomax M, Hare DJ. An investigation of the middle and late behavioural phenotypes of Mucopolysaccharidosis Type-III. *J Neurodev Disord*. 2014; 6:1-9.
20. D'Aco K, Underhill L, Rangachari L, Arn P, Cox GF, Giugliani R, Okuyama T, Wijburg F, Kaplan P. Diagnosis and treatment trends in mucopolysaccharidosis I: findings from the MPS I Registry. *Eur J Pediatr*. 2012; 171:911-919.
21. Delgadillo V, O'Callaghan Mdel M, Gort L, Coll MJ, Pineda M. Natural history of Sanfilippo syndrome in Spain. *Orphanet J Rare Dis*. 2013; 6:1-11.
22. Demitsu T1, Kakurai M, Okubo Y, Shibayama C, Kikuchi Y, Mori Y, Sukegawa K, Mizuguchi M. Skin eruption as the presenting sign of Hunter syndrome IIB. *Clin Exp Dermatol*. 1999; 24:179-82.
23. Fitzgerald J, Verveniotis SJ. Morquio's syndrome: a case report and review of clinical findings. *N Y State Dent J*. 1998; 64:48-50.
24. Fonseca FR, de Santana Sarmiento DJ, Vasconcelos Medeiros PF, Diniz DN, dos Santos MT. Patients with mucopolysaccharidosis have tendencies towards vertical facial growth. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014; 72:2539-2546.
25. Freedman D, Pisani R, Purves RA. *Statistics*. 3 ed. W.W. Norton: NewYork; 1998.
26. Fung K, Lawrence H, Allison P. A paired analysis of correlates of dental restorative care in siblings with and without Down syndrome. *Spec Care Dentist*.

- 2008; 28:85-91.
27. Giugliani R, Federhen A, Muñoz Rojas MV, Vieira TA, Artigalás O, Pinto LL, Azevedo AC, Acosta AX, Bomfim C, Lourenço CM, Kim CA, Horovitz D, Souza DB, Norato D, Marinho D, Palhares D, Santos ES, Ribeiro E, Valadares ER, Guarany F, De Lucca GR, Pimentel H, Souza IN, Corrêa Neto J, Fraga JC, Góes JE, Cabral JM, Simeonato J, Llerena JC Jr, Jardim LB, Giuliani Lde R, Silva LC, Santos M, Moreira MA, Kerstenetzky M, Ribeiro M, Ruas N, Barrios P, Aranda P, Honjo R, Boy R, Costa R, Souza CF, Alcântara FF, Avilla SG, Fagondes S, Martins AM. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidoses I, II and VI: Recommendations from a group of Brazilian F experts. *Rev Assoc Med Bras.* 2010; 56:271-277.
 28. Giugliani R. Mucopolysaccharidoses: From understanding to treatment, a century of discoveries. *Genet Mol Biol.* 2012; 35:924-931.
 29. Gönüldas B, Yılmaz T, Sivri HS, Güçer KŞ, Kılınç K, Genç GA, Kılıç M, Coşkun T. Mucopolysaccharidosis: Otolaryngologic findings, obstructive sleep apnea and accumulation of glucosaminoglycans in lymphatic tissue of the upper airway. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2014; 78:944-949.
 30. Greene JC, Vermillion JR. The simplified oral hygiene index. *J Am Dent Assoc.* 1964; 68:7-13.
 31. Guimarães MC, Farias SM, Costa AM, Amorim RF. Maroteaux-Lamy syndrome: orofacial features after treatment by bone marrow transplant. *Oral Health Prev Dent.* 2010; 8:139-142.
 32. Guven G, Cehreli ZC, Altun C, Sencimen M, Ide S, Bayari SH, Karacay S. Mucopolysaccharidosis type I (Hurler syndrome): oral and radiographic findings

- and ultrastructural/chemical features of enamel and dentin. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008; 105:72-78.
33. Hendriksz CJ, Berger KI, Giugliani R, Harmatz P, Kampmann C, Mackenzie WG, Raiman J, Villarreal MS, Savarirayan R. International guidelines for the management and treatment of Morquio A syndrome. *Am J Med Genet A.* 2015; 167A:11-25.
 34. Hingston EJ, Hunter ML, Hunter B, Drage N. Hurler's syndrome: dental findings in a case treated with bone marrow transplantation in infancy. *Int J Paediatr Dent.* 2006; 16:207-212.
 35. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Características étnico-raciais da população. Rio de Janeiro, 2011. Disponível em: <<http://portal.mte.gov.br/data/files/8A7C816A316B688101318AB565C54F14/PCERP2008.pdf>>. Acesso: 09 set. 2012.
 36. James A, Hendriksz CJ, Addison O. The oral health needs of children, adolescents and young adults affected by a mucopolysaccharide disorder. *JIMD Rep.* 2012; 2:51-58.
 37. Kantaputra PN, Kayserili H, Güven Y, Kantaputra W, Balci MC, Tanpaiboon P, Uttarilli A, Dalal A. Oral manifestations of 17 patients affected with mucopolysaccharidosis type VI. *J Inherit Metab Dis.* 2014; 37:263-268.
 38. Kirkwood BR, Stern J. *Essentials of Medical Statistics.* London: Blackwell; 2003.
 39. Knoell KA, Tunnessen WW Jr. Picture of the month. Hunter syndrome (mucopolysaccharidosis IIA). *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000; 154:85-86.
 40. Kuratani T, Miyawaki S, Murakami T, Takano-Yamamoto T. Early orthodontic treatment and long-term observation in a patient with Morquio syndrome. *Angle*

- Orthod. 2005; 75:881-887.
41. Lachman RS, Burton BK, Clarke LA, Hoffinger S, Ikegawa S, Jin DK, Kano H, Kim OH, Lampe C, Mendelsohn NJ, Shediak R, Tanpaiboon P, White KK. Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A syndrome) and VI (Maroteaux-Lamy syndrome): under-recognized and challenging to diagnose. *Skeletal Radiol.* 2014; 43:359-369.
 42. Lehman AJT, Miller N, Norquist B, Underhill L, Keutzer J. Diagnosis of the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology.* 2011; 50:41-49.
 43. Lin HY, Chuang CK, Chen MR, Chiu PC, Ke YY, Niu DM, Tsai FJ, Hwu WL, Lin JL, Lin SP. Natural history and clinical assessment of Taiwanese patients with mucopolysaccharidosis IVA. *Orphanet J Rare Dis.* 2014; 9:1-10.
 44. Lowry RB, Applegarth DA, Toone JR, MacDonald E, Thunem NY. An update on frequency of mucopolysaccharidoses syndrome in British Columbia. *Hum Genet.* 1990; 85:389-390.
 45. Mahon LV, Lomax M, Grant S, Cross E, Hare DJ, Wraith JE, Jones S, Bigger B, Langford-Smith K, Canal M. Assessment of sleep in children with mucopolysaccharidosis type III. *PLoS One.* 2014; 9:1-7.
 46. Martins AM, Dualibi AP, Norato D, Takata ET, Santos ES, Valadares ER, Porta G, de Luca G, Moreira G, Pimentel H, Coelho J, Brum JM, Semionato Filho J, Kerstenetzky MS, Guimarães MR, Rojas MV, Aranda PC, Pires RF, Faria RG, Mota RM, Matte U, Guedes ZC. Guidelines for the Management of Mucopolysaccharidosis Type I. *J Pediatr.* 2009; 155:32-46.
 47. McGovern E, Owens L, Nunn J, Bolas A, Meara AO, Fleming P. Oral features and dental health in Hurler Syndrome following hematopoietic stem cell

- transplantation. *Int J Paediatr Dent*. 2010; 20:322-329.
48. Medeiros M, Diniz D, Schwartz IV. A tese da judicialização da saúde pelas elites: os medicamentos para mucopolissacaridose. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2013; 18:1079-1088.
 49. Muenzer J. The Mucopolysaccharidoses: a heterogeneous group of disorders with variable pediatric presentations. *J Pediatr*. 2004; 144:27-34.
 50. Nelson J, Crowhurst J, Carey B, Greed L. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Western Australia. *Am J Med Genet*. 2003; 123:310-313.
 51. Nelson J. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Northern Ireland. *Hum Genet*. 1997; 100:355-358.
 52. Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolisaccharidosis. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly S, Valle D, Childs B, Kinzler KW, editores. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. 8 ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 3421-52.
 53. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. *Thompson & Thompson Genética Médica*. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008.
 54. Oliveira AC, Czeresnia D, Paiva SM, Campos MR, Ferreira EF. Utilization of oral health care for Down syndrome patients. *Rev Saúde Pública*. 2008b; 42:693-699.
 55. Oliveira AC, Paiva SM, Campos MR, Czeresnia D. Factors associated with malocclusions in children and adolescents with Down syndrome. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2008a; 133:e489-e498.
 56. Oliveira AC, Pordeus IA, Torres CS, Martins MT, Paiva SM. Feeding and nonnutritive sucking habits and prevalence of open bite and crossbite in children/adolescents with Down syndrome. *Angle Orthod*. 2010; 80:560-565.
 57. Oliveira JS, Prado Jr RR, Lima KRS, Amaral HO, Moita Neto JM, Mendes RF.

- Intellectual disability and impact on oral health: a paired study. *Spec Care Dentist*. 2013; 33:262-268.
58. Onçag G, Ertan Erdinc AM, Cal E. Multidisciplinary treatment approach of Morquio syndrome (Mucopolysaccharidosis Type IVA). *Angle Orthod*. 2006; 76:335-340.
59. Oussoren E, Brands MMMG, Ruijter GJG, Ploeg AT, Reuser AJJ. Bone, joint and tooth development in mucopolysaccharidoses: Relevance to therapeutic options. *Biochim Biophys Acta*. 2011; 1812:1542-1556.
60. Parkinson-Lawrence E, Fuller M, Hopwood JJ, Meikle PJ, Brooks DA. Immunochemistry of lysosomal storage disorders. *Clin Chem*. 2006; 52:1660-1668.
61. Pastores GM, Arn P, Beck M, Clarke JT, Guffon N, Kaplan P, Muenzer J, Norato DY, Shapiro E, Thomas J, Viskochil D, Wraith JE. The MPS I registry: design, methodology, and early findings of a global disease registry for monitoring patients with Mucopolysaccharidosis Type I. *Mol Genet Metab*. 2007; 91:37-47.
62. Proffit WR, Fields HW. *Ortodontia contemporânea*. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. 432p.
63. Read A, Donnai D. *Genética clínica: uma nova abordagem*. Porto Alegre: Artmed; 2008.
64. Ribeiro EM, Fonteles CS, Freitas AB, da Silva Alves KS, Monteiro AJ, da Silva CA. A Clinical Multicenter Study of Orofacial Features in 26 Brazilian Patients With Different Types of Mucopolysaccharidosis. *Cleft Palate Craniofac J*. 2014; 11:57-69.
65. Rigby AS. *Statistical methods in epidemiology. Towards an understanding of the*

- kappa coefficient. *Disabil Rehabil.* 2000; 22:339-344.
66. Rolling I, Clausen N, Nyvad B, Sindet-Pedersen S. Dental findings in three siblings with Morquio's syndrome. *Int J Paediatr Dent.* 1999; 9:219-224.
 67. Savitha NS, Saurabh G, Krishnamoorthy SH, Nandan S, Ambili A. Hunter's syndrome: a case report. *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* 2015; 33:66-68.
 68. Tomatsu S, Yasuda E, Patel P, Ruhnke K, Shimada T, Mackenzie WG, Mason R, Thacker MM, Theroux M, Montaña AM, Alméciga-Díaz CJ, Barrera LA, Chinen Y, Sly WS, Rowan D, Suzuki Y, Orii T. Morquio A syndrome: diagnosis and current and future therapies. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2014; 1:141-151.
 69. Turra GS, Schwartz IV. Avaliação da motricidade orofacial em pacientes com mucopolissacaridose: um estudo transversal. *J Pediatr.* 2009; 85:254-260.
 70. Valayannopoulos V, Nicely H, Harmatz P, Turbeville S. Mucopolysaccharidosis VI. *Orphanet J Rare Dis.* 2010; 5:1-20.
 71. Valayannopoulos V, Wijburg AF. Therapy for the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology.* 2011; 50:49-59.
 72. Valstar MJ, Marchal JP, Grootenhuis M, Colland V, Wijburg FA. Cognitive development in patients with Mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo syndrome). *Orphanet J Rare Dis.* 2011; 6:1-6.
 73. Vijay S, Wraith JE. Clinical presentation and follow-up of patients with the attenuated phenotype of mucopolysaccharidosis type I. *Acta Paediatr.* 2005; 94:872-877.
 74. Wadenya RO, Stout AM, Gupta A, Monge J. Hurler syndrome: a case report of a 5-year follow-up of dental findings after bone marrow transplantation. *Spec Care Dentist.* 2010; 30:14-17.

75. Wijburg FA, Węgrzyn G, Burton BK, Tylki-Szymańska A. Mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo syndrome) and misdiagnosis of idiopathic developmental delay, attention deficit/hyperactivity disorder or autism spectrum disorder. *Acta Paediatr.* 2013; 102:462-470.
76. World Health Organization (WHO). *Oral Health Surveys*. 5 ed. Geneva: World Health Organization. 2013. 53p. Disponível em: <http://www.who.int/oral_health/publications/9789241548649/en/>. Acesso: 17 ago. 2014.
77. World Health Organization (WHO). *World report on disability*. 2011. 326 p. Disponível em: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789240685215_eng.pdf>. Acesso: 13 mar 2015.
78. Wraith JE, Scarpa M, Beck M, Bodamer OA, Meirleir LD, Guffon N, Lund AM, Malm G, Ploeg ATvd, Jiri Zeman J. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy. *Eur J Pediatr.* 2008; 167:267-277.
79. Wraith JE. The mucopolysaccharidosis: a clinical review and guide to management. *Arch Dis Child.* 1995; 72:263-267.

APÊNDICES

Apêndice A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezado responsável,

Estou realizando uma pesquisa sobre a saúde bucal de crianças/adolescentes com mucopolissacaridose e das crianças/adolescentes sem mucopolissacaridose. O objetivo é aprimorar o conhecimento e as formas de prevenção e tratamento odontológico para as pessoas com mucopolissacaridose. A pesquisa consiste em um exame clínico odontológico e radiográfico da criança/adolescente e do preenchimento de um questionário por você.

Esclareço que:

- 1-As informações sobre você e a criança/adolescente só interessam a vocês. Nos resultados da pesquisa ninguém saberá o nome de vocês.
 - 2-Você pode se recusar a responder a qualquer pergunta caso lhe traga algum tipo de constrangimento.
 - 3-Você pode, a qualquer momento, desistir de fazer parte dessa pesquisa.
 - 4-Caso não queira participar da pesquisa, você ou a criança/adolescente não sofrerão nenhum tipo de prejuízo.
 - 5-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 simples exame que não oferece riscos de nenhuma natureza para a criança/adolescente.
 - 6-Caso seja constatada necessidade de tratamento odontológico, você será alertada e orientada sobre as providências a serem tomadas.
 - 7-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.
 - 8-Essa pesquisa está autorizada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da Universidade Federal de Minas Gerais.
- Contando com sua participação, agradeço a colaboração.

Tahyná Duda Deps Almeida (Pesquisadora responsável)

Eu, _____, após ler e entender o objetivo da pesquisa descrita, concordo em responder o questionário e autorizo a realização do exame clínico e radiográfico dos dentes da criança/adolescente.

Assinatura do responsável

Aluna de mestrado: Tahyná Duda Deps Almeida (31- 9195-9005)

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

Profa. Dra. Isabela Almeida Pordeus (Tel: 31-3409-2449)

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, telefãx: 31-3409-4592

Apêndice B

QUESTIONÁRIO

DATA: _____

Nº _____

1ª PARTE - INFORMAÇÕES SOBRE A CRIANÇA/ADOLESCENTE

A) IDENTIFICAÇÃO

Nome da criança/adolescente: _____

Cidade onde vive: _____

Tipo de MPS (prontuário): _____

Nome da mãe/responsável: _____ Tel: _____

1) Sexo

0 () masculino 1 () feminino

2) Cor da pele

0 () branca 1 () preta 2 () parda 3 () amarela

3) Idade

_____ anos

4) Quem é o responsável pela criança/adolescente a maior parte do tempo?

0 () mãe 1 () pai 2 () avó 3 () outra pessoa _____

B) HÁBITOS COMPORTAMENTAIS E HISTÓRIA MÉDICA

5) Seu filho costuma ficar com a boca aberta?

0 () sim 1 () não

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

6) Seu filho tem o hábito de projetar a língua entre os dentes anteriores?

0 () sim 1 () não

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

7) Seu filho costuma ranger os dentes?

0 () sim 1 () não

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

8) Seu filho ficou resfriado nos últimos seis meses?

0 () sim 1 () não

9) Seu filho teve dor de garganta nos últimos seis meses?

0 () sim 1 () não

10) Seu filho teve dor de ouvido nos últimos seis meses?

0 () sim 1 () não

11) Seu filho faz uso frequente de algum medicamento?

0 () sim 1 () não

Se sim, qual?
_____**12) Seu filho realiza (ou já realizou) infusão?**

0 () sim 1 () não

Se sim, com qual medicamento?
_____**Se sim, faz quanto tempo que ele (a) faz infusão?** _____**Se sim, com que frequência ele realiza a infusão?** _____**13) Seu filho foi (ou ainda é) amamentado no peito?**

0 () sim 1 () não

Se sim, até que idade?

0 () até 3 meses 1 () 4-5 meses 2 () 6-18 meses 3 () 19-24 meses 4 () mais de 24 meses

14) Seu filho usou (ou ainda usa) mamadeira?

0 () sim 1 () não

Se sim, até que idade?

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

15) Seu filho usou (ou ainda usa) chupeta?

0 () sim 1 () não

Se sim, até que idade?

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

Se sim, em que momento? 0() quando acordado 1() quando dorme 2() o tempo todo**16) Seu filho chupou (ou ainda chupa) algum dedo?**

0 () sim 1 () não

Se sim, até que idade?

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

Se sim, em que momento? 0() quando acordado 1() quando dorme 2() o tempo todo**17) Seu filho tem o hábito de “ficar mordendo” algum dedo / roer unha?**

0 () sim 1 () não

18) Seu filho já foi submetido a alguma cirurgia?

0 () sim 1 () não

Se sim, qual? 0() coração 1() amígdala/adenóide 2() estômago/intestino 3() outra: _____

C) INFORMAÇÕES GERAIS**19) Seu filho já foi ao dentista?**

0 () sim 1 () não

a) Se sim, qual o motivo da 1ª consulta?

0 () prevenção 1 () dor de dente/cárie 2 () erupção dos dentes 3 () extração 4 () Outra: _____

b) Foi difícil encontrar um dentista para atendê-lo? 0 () sim 1 () não**Se sim, por quê?**

0 () difícil conseguir vaga 1 () difícil encontrar um dentista que atenda paciente especial () Outro _____

c) Você gostou do atendimento que seu filho recebeu? 0 () Sim 1 () Não**Por quê?:** _____**c) Ele (a) tomou anestesia geral para algum atendimento com o dentista? 0 () Sim 1 () Não****20) Você já recebeu orientação de algum profissional que cuida (ou já cuidou) do seu filho, para levá-lo ao dentista?**

0 () sim 1 () não

a) Se sim, qual profissional? 0 () médico 1 () fonoaudiólogo 2 () professora 3 () outro: _____**b) Se sim, qual o motivo?**

0 () prevenção 1 () dor de dente /cárie 2 () erupção dos dentes 3 () avaliação ortodôntica 4 () Outro _____

21) Como você considera a aparência dos dentes do seu filho?

0 () péssima 1 () ruim 2 () boa 3 () excelente

Por quê? _____**D) CRITÉRIO DE CLASSIFICAÇÃO ECONÔMICA BRASIL****22) Até que série o chefe da casa da criança/adolescente estudou (ou estuda)?**

- 0 () analfabeto / primário incompleto
 1 () primário completo (4ª série) / ginásial incompleto
 2 () ginásial completo (8ª série) / colegial incompleto
 3 () colegial completo (2º grau) / superior incompleto
 4 () superior completo

23) Na casa da criança/adolescente tem.....? Quantos (as)?

- | | |
|--------------------------------------|--|
| 0 () TV em cores | 5 () aspirador de pó |
| 1 () rádio (excluindo o do carro) | 6 () máquina de lavar roupa |
| 2 () banheiro | 7 () videocassete/DVD |
| 3 () carro | 8 () geladeira |
| 4 () empregada doméstica mensalista | 9 () freezer (aparelho independente ou parte da geladeira duplex) |

2ª PARTE – INFORMAÇÕES SOBRE VOCÊ:

24) Qual a sua idade? _____ anos.

25) Até que série você estudou (ou estuda)?

- 0 () analfabeto / primário incompleto
- 1 () primário completo (4ª série) / ginásial incompleto
- 2 () ginásial completo (8ª série) / colegial incompleto
- 3 () colegial completo (2º grau) / superior incompleto
- 4 () superior completo

26) Qual o seu grau de parentesco com a criança/adolescente?

- 0 () mãe 1 () pai 2 () avó 3 () outro: _____

Apêndice C

DATA: _____

Nº _____

NOME DA CRIANÇA/ADOLESCENTE _____

FICHA DE AVALIAÇÃO CLÍNICA ODONTOLÓGICA
--

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) Anomalias dentárias	0 () Presente 0 () dente conóide 1 () agenesia 2 () giroversão 3 () outra: _____	1 () Ausente

EXAME OCLUSAL

5) Apinhamento dentário	0 () Presente dentes: _____	2 () Ausente			
6) Overjet / Sobressaliência	0 () Normal	1 () Aumentado	2 () Mordida <u>CRUZADA</u> ant.	3 () Ausente	
7) Overbite / Sobremordida	0 () Normal	1 () Aumentado -mordida profunda-	2 () Mordida <u>ABERTA</u> ant.	3 () Ausente	4 () Topo
8) Mordida cruzada posterior	0 () Presente __ Unilateral __ Bilateral			1 () Ausente	

RESULTADO FINAL**Má oclusão**

0 () Presente 1 () Ausente

MÁ OCLUSÃO**9-**

0 () Neutrooclusão
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

Relação de canino**10-** Lado Direito: 0 () Classe I 1 () Classe II 2 () Classe III**11-** Lado Esquerdo: 0 () Classe I 1 () Classe II 2 () Classe III**ANÁLISE FACIAL**

12) Tipo facial: 0 () Dolicofacial 1 () Mesofacial 2 () Braquifacial
13) Simetria facial: 0 () Simétrica 1 () Assimétrica
14) Perfil: 0 () Reto 1 () Côncavo 2 () Convexo
15) Projeção zigomática: 0 () Presente 1 () Ausente
16) Depressão infraorbitária: 0 () Presente 1 () Ausente
17) Linha de implantação do nariz: 0 () Normal 1 () Alterada
18) Proporção facial: 0 () Normal 1 () Alterada Alteração: 0 () Terço inferior 1 () Terço superior
19) AFAI: 0 () Normal 1 () Diminuído 2 () Aumentado
20) Ângulo Naso-labial: 0 () Normal 1 () Aberto 2 () Fechado
21) Lábios: 0 () Normal 1 () Alterado
22) Selamento labial passivo: 0 () Presente 1 () Hipotônico 2 () Hipertônico
23) Linha do sorriso: 0 () Presente 1 () Alta 2 () Baixa
24) Corredor bucal: 0 () Normal 1 () Largo 2 () Estreito
25) Sulco Mento-labial: 0 () Normal 1 () Profundo 2 () Reto
26) Linha queixo-pescoço: 0 () Normal 1 () Curta 2 () Longa
27) Edemas: 0 () Sim 1 () Não
28) Linha média: 0 () Normal 0 () Superior 1 () Inferior 3 () Ambas 1 () Alterada 0 () Superior: 0 () direita 1 () esquerda 1 () Inferior: 0 () direita 1 () esquerda

ÍNDICE DE HIGIENE ORAL SIMPLIFICADO (IHOS)

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

TOTAL 1 (T1): _____

TOTAL 2 (T2): _____

RESULTADO FINAL (T1 + T2): _____

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

29-

0() 0 a 1 / Satisfatória

2 () 2,1 a 3 / Deficiente

1() 1,1 a 2 / Regular

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

Critérios diagnósticos e códigos usados no ÍHOS.

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

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) _____

30- Cárie dentária

() Presente

() Ausente

MUCOSA BUCAL

Mucosa labial	0 (<input type="checkbox"/>) Normal	1 (<input type="checkbox"/>) Com alteração
Comissuras labiais	0 (<input type="checkbox"/>) Normal	1 (<input type="checkbox"/>) Com alteração
Mucosa jugal (bochecha)	0 (<input type="checkbox"/>) Normal	1 (<input type="checkbox"/>) Com alteração
Mucosa vestibular	0 (<input type="checkbox"/>) Normal	1 (<input type="checkbox"/>) Com alteração
Palato mole e/ou duro	0 (<input type="checkbox"/>) Normal	1 (<input type="checkbox"/>) Com alteração
Língua (dorso / lateral ventre /)	0 (<input type="checkbox"/>) Normal	1 (<input type="checkbox"/>) Com alteração
Assoalho da boca	0 (<input type="checkbox"/>) Normal	1 (<input type="checkbox"/>) Com alteração

31- Alteração de mucosa bucal (Resultado Final)

0 () Presente 1 () Ausente

32-Gengivite

0 () Presente 1 () Ausente

ANEXOS

Anexo A

Parecer da Diretoria de Ensino, Pesquisa e Extensão do HC-UFMG

**Universidade Federal de Minas Gerais
Hospital das Clínicas**

Diretoria de Ensino, Pesquisa e Extensão

Belo Horizonte, 07 de maio de 2013.

PROCESSO: Nº 36/13 “ASPECTOS RELACIONADOS À SAÚDE BUCAL DE INDIVÍDUOS COM MUCOPOLISSACARIDOSE.”

SR(A) PESQUISADOR(A):

Reportando-nos ao projeto de pesquisa acima referenciado, considerando sua concordância com o parecer da Comissão de Avaliação Econômico-financeira de Projetos de Pesquisa do HC e a aprovação pelo COEP/UFMG em 25/04/2013, esta Diretoria aprova seu desenvolvimento no âmbito institucional. Solicitamos enviar à DEPE **relatório** parcial ou final, após um ano.

Atenciosamente,

PROF.ª ANDRÉA MARIA SILVEIRA
Diretora da DEPE/HC-UFMG

À Sr.ª
Prof.ª Ana Cristina Borges de Oliveira
Depto. Odontologia Social e Preventiva
Faculdade de Odontologia UFMG

Anexo B

Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG



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

Projeto: CAAE -01480212.4.0000.5149

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

DECISÃO

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

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


Profa. Maria Teresa Marques Amara
Coordenadora do COEP-UFMG

Anexo C

CRITÉRIO DE CLASSIFICAÇÃO ECONÔMICA BRASIL

O Critério de Classificação Econômica Brasil, enfatiza sua função de estimar o poder de compra das pessoas e famílias urbanas, abandonando a pretensão de classificar a população em termos de “classes sociais”. A divisão de mercado definida abaixo é, exclusivamente de classes econômicas.

SISTEMA DE PONTOS

Posse de itens

	QUANTIDADE DE ITENS				
	0	1	2	3	4 ou +
Televisão em cores	0	2	3	4	5
Rádio	0	1	2	3	4
Banheiro	0	2	3	4	4
Automóvel	0	2	4	5	5
Empregada mensalista	0	2	4	4	4
Aspirador de pó	0	1	1	1	1
Máquina de lavar	0	1	1	1	1
Videocassete e/ou DVD	0	2	2	2	2
Geladeira	0	2	2	2	2
Freezer (aparelho independente ou parte da geladeira duplex)	0	1	1	1	1

Grau de Instrução do chefe de família

Analfabeto / Primário incompleto	0
Primário completo / Ginásial incompleto	1
Ginásial completo / Colegial incompleto	2
Colegial completo / Superior incompleto	3
Superior completo	5

Cortes do Critério Brasil

Classe	PONTOS	TOTAL BRASIL (%)
A1	30-34	1
A2	25-29	5
B1	21-24	9
B2	17-20	14
C	11-16	36
D	6-10	31
E	0-5	4

PROCEDIMENTO NA COLETA DOS ITENS

É importante e necessário que o critério seja aplicado de forma uniforme e precisa. Para tanto, é fundamental atender integralmente as definições e procedimentos citados a seguir.

Para aparelhos domésticos em geral devemos considerar os seguintes casos:

- Bem alugado em caráter permanente
- Bem emprestado de outro domicílio há mais de 6 meses
- Bem quebrado há menos de 6 meses.

Não considerar os seguintes casos:

- Bem emprestado para outro domicílio há mais de 6 meses
- Bem quebrado há mais de 6 meses
- Bem alugado em caráter eventual
- Bem de propriedade de empregados ou pensionistas

Televisores: Considerar apenas os televisores em cores. Televisores de uso de empregados domésticos (declaração espontânea) só devem ser considerados caso tenha(m) sido adquirido(s) pela família empregadora.

Rádio: Considerar qualquer tipo de rádio no domicílio, mesmo que esteja incorporado a outro equipamento de som ou televisor. Rádios tipo *walkman*, conjunto 3 em 1 ou *microsystems* devem ser considerados, desde que possam sintonizar as emissoras de rádio convencionais.

Não pode ser considerado o rádio de automóvel.

Banheiro: O que define o banheiro é a existência de vaso sanitário. Considerar todos os banheiros e lavabos com vaso sanitário, incluindo os de empregada, os localizados fora de casa e os da(s) suite(s). Para ser considerado, o banheiro tem que ser privativo do domicílio. Banheiros coletivos (que servem a mais de uma habitação) não devem ser considerados.

Automóvel: Não considerar táxis, *vans* ou *pick-ups* usados para fretes, ou qualquer veículo usado para atividades profissionais. Veículos de uso misto (lazer e profissional) não devem ser considerados.

Empregada doméstica: Considerar apenas os empregados mensalistas, isto é, aqueles que trabalham pelo menos 5 dias por semana, durmam ou não no emprego. Não esquecer de incluir babás, motoristas, cozinheiras, copeiras, arrumadeiras, considerando sempre os mensalistas.

Aspirador de Pó: Considerar mesmo que seja portátil e também máquina de limpar a vapor (“*Vaporetto*”).

Máquina de Lavar: Perguntar sobre máquina de lavar roupa mas, quando mencionado espontaneamente, o tanquinho deve ser considerado.

Videocassete e/ou DVD: Verificar presença de qualquer tipo de vídeo cassete ou aparelho de DVD.

Geladeira e Freezer: No quadro de pontuação há duas linhas independentes para assinalar a posse de geladeira e freezer respectivamente. A pontuação, entretanto, não é totalmente independente, pois uma geladeira duplex (de duas portas) vale tantos pontos quanto uma geladeira simples (uma porta) mais um freezer.

As possibilidades são:

Não possui geladeira nem freezer	0 pt
Possui geladeira simples (não duplex) e não possui freezer	2 pts
Possui geladeira de duas portas e não possui freezer	3 pts
Possui geladeira de duas portas e freezer	3 pts
Possui freezer mas não geladeira (caso raro mas aceitável)	1 pt

OBSERVAÇÕES IMPORTANTES

Este critério foi construído para definir grandes classes que atendam às necessidades de segmentação (por poder aquisitivo) da grande maioria das empresas. Não pode, entretanto, como qualquer outro critério, satisfazer todos os usuários em todas as circunstâncias. Certamente há muitos casos em que o universo a ser pesquisado é de pessoas, digamos, com renda pessoal mensal acima de US\$ 30.000. Em casos como esse, o pesquisador deve procurar outros critérios de seleção que não o CCEB.

A outra observação é que o CCEB, como os seus antecessores, foi construído com a utilização de técnicas estatísticas que, como se sabe, sempre se baseiam em coletivos. Em uma determinada amostra, de determinado tamanho, temos uma determinada probabilidade de classificação correta, (que, esperamos, seja alta) e uma probabilidade de erro de classificação (que, esperamos, seja baixa). O que esperamos é que os casos incorretamente classificados sejam pouco numerosos, de modo a não distorcer significativamente os resultados de nossa investigação. Nenhum critério, entretanto, tem validade sob uma análise individual. Afirmarções freqüentes do tipo “... *conheço um sujeito que é obviamente classe D, mas pelo critério é classe B...*” não invalidam o critério que é feito para funcionar estatisticamente. Servem, porém, para nos alertar, quando trabalhamos na análise individual, ou quase individual, de comportamentos e atitudes (entrevistas em profundidade e discussões em grupo respectivamente). Numa pesquisa qualitativa, raramente uma definição de classe exclusivamente econômica será satisfatória. Portanto, é de fundamental importância que todo o mercado tenha ciência de que o CCEB, ou qualquer outro critério econômico, não é suficiente para uma boa classificação em pesquisas qualitativas. Nesses casos deve-se obter, além do CCEB, o máximo de informações (possível, viável, razoável) sobre os respondentes, incluindo então seus comportamentos de compra, preferências e interesses, lazer e *hobbies* e até características de personalidade. Uma comprovação adicional da conveniência do Critério de Classificação Econômica Brasil é sua discriminação efetiva do poder de compra entre as diversas regiões brasileiras, revelando importantes diferenças entre elas.

Distribuição da população por região metropolitana

CLASSE	Total Brasil	Gde Fort	Gde Rec	Gde Salv	Gde BH	Gde RJ	Gde SP	Gde Cur	Gde POA	DF
A1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	3
A2	5	4	4	4	5	4	6	5	5	9
B1	9	5	5	6	8	9	10	10	7	9
B2	14	7	8	11	13	14	16	16	17	12
C	36	21	27	29	38	39	38	36	38	34
D	31	45	42	38	32	31	26	28	28	28
E	4	17	14	10	4	3	2	5	5	4

Classe	Pontos	Renda média familiar (R\$)
A1	30 a 34	7.793
A2	25 a 29	4.648
B1	21 a 24	2.804
B2	17 a 20	1.669
C	11 a 16	927
D	6 a 10	424
E	0 a 5	207

Anexo D

Normas para publicação no periódico *Orphanet Journal of Rare Diseases*

Submission process

Manuscripts must be submitted by one of the authors of the manuscript, and should not be submitted by anyone on their behalf. The submitting author takes responsibility for the article during submission and peer review.

Please note that *Orphanet Journal of Rare Diseases* levies an article-processing charge on all accepted Research; if the submitting author's institution is a [BioMed Central member](#) the cost of the article-processing charge may be covered by the membership (see [About](#) page for detail). Please note that the membership is only automatically recognised on submission if the submitting author is based at the member institution.

To facilitate rapid publication and to minimize administrative costs, *Orphanet Journal of Rare Diseases* prefers [online submission](#).

Files can be submitted as a batch, or one by one. The submission process can be interrupted at any time; when users return to the site, they can carry on where they left off.

See below for examples of [word processor](#) and [graphics file formats](#) that can be accepted for the main manuscript document by the online submission system. Additional files of any type, such as [movies](#), animations, or [original data files](#), can also be submitted as part of the manuscript.

During submission you will be asked to provide a cover letter. Use this to explain why your manuscript should be published in the journal, to elaborate on any issues relating to our editorial policies in the '[About Orphanet Journal of Rare Diseases](#)' page, and to declare any potential competing interests. You will be also asked to provide the contact details (including email addresses) of potential peer reviewers for your manuscript. These should be experts in their field, who will be able to provide an objective assessment of the manuscript. Any suggested peer reviewers should not have published with any of the authors of the manuscript within the past five years, should not be current collaborators, and should not be members of the same research institution. Suggested reviewers will be considered alongside potential reviewers recommended by the Editor-in-Chief and/or Editorial Board members.

Assistance with the process of manuscript preparation and submission is available from [BioMed Central customer support team](#).

We also provide a collection of links to useful tools and resources for scientific authors on our [Useful Tools](#) page.

File formats

The following word processor file formats are acceptable for the main manuscript document:

- . Microsoft word (DOC, DOCX)
- . Rich text format (RTF)
- . Portable document format (PDF)
- . TeX/LaTeX (use [BioMed Central's TeX template](#))
- . DeVice Independent format (DVI)

TeX/LaTeX users: Please use [BioMed Central's TeX template](#) and BibTeX stylefile if you use TeX format. During the TeX submission process, please submit your TeX file as the main manuscript file and your bib/bbl file as a dependent file. Please also convert your TeX file into a PDF and submit this PDF as an additional file with the name 'Reference PDF'. This PDF will be used by internal staff as a reference point to check the layout of the article as the author intended. Please also note that all figures must be coded at the end of the TeX file and not inline.

If you have used another template for your manuscript, or if you do not wish to use BibTeX, then please submit your manuscript as a DVI file. We do not recommend converting to RTF.

For all TeX submissions, all relevant editable source must be submitted during the submission process. Failing to submit these source files will cause unnecessary delays in the publication procedures.

Publishing Datasets

Through a special arrangement with [LabArchives](#), LLC, authors submitting manuscripts to Orphanet Journal of Rare Diseases can obtain a [complimentary subscription to LabArchives](#) with an allotment of 100MB of storage. LabArchives is an Electronic Laboratory Notebook which will enable scientists to share and publish data files in situ; you can then link your paper to these data. Data files linked to published articles are assigned digital object identifiers (DOIs) and will remain available in perpetuity. Use of LabArchives or similar data publishing services does not replace preexisting data deposition requirements, such as for nucleic acid sequences, protein sequences and atomic coordinates.

Instructions on assigning DOIs to datasets, so they can be permanently linked to publications, can be found on the LabArchives website. Use of LabArchives' software has no influence on the editorial decision to accept or reject a manuscript.

Authors linking datasets to their publications should include an [Availability of supporting data](#) section in their manuscript and cite the dataset in their reference list.

Preparing main manuscript text

General guidelines of the journal's style and language are given [below](#).

Overview of manuscript sections for Research

Manuscripts for Research submitted to *Orphanet Journal of Rare Diseases* should be divided into the following sections (in this order):

- [Title page](#)
- [Abstract](#)
- [Additional non-English language abstract](#)
- [Keywords](#)
- [Background](#)
- [Methods](#)
- [Results and discussion](#)
- [Conclusions](#)
- [Availability of supporting data](#)
- [List of abbreviations used](#) (if any)
- [Competing interests](#)
- [Authors' contributions](#)
- [Authors' information](#)
- [Acknowledgements](#)
- [Endnotes](#)
- [References](#)
- [Illustrations and figures](#) (if any)
- [Tables and captions](#)
- [Preparing additional files](#)

The **Accession Numbers** of any nucleic acid sequences, protein sequences or atomic coordinates cited in the manuscript should be provided, in square brackets and include the corresponding database name; for example, [EMBL:AB026295, EMBL:AC137000, DDBJ:AE000812, GenBank:U49845, PDB:1BFM, Swiss-Prot:Q96KQ7, PIR:S66116].

The databases for which we can provide direct links are: EMBL Nucleotide Sequence Database ([EMBL](#)), DNA Data Bank of Japan ([DDBJ](#)), GenBank at the NCBI ([GenBank](#)), Protein Data Bank ([PDB](#)), Protein Information Resource ([PIR](#)) and the Swiss-Prot Protein Database ([Swiss-Prot](#)).

For reporting standards please see the information in the [About](#) section.

Title page

The title page should:

- provide the title of the article
- list the full names, institutional addresses and email addresses for all authors
- indicate the corresponding author

Please note:

- the title should include the study design, for example "A versus B in the treatment of C: a randomized controlled trial X is a risk factor for Y: a case control study"
- abbreviations within the title should be avoided

Abstract

The Abstract of the manuscript should not exceed 350 words and must be structured into separate sections: **Background**, the context and purpose of the study; **Methods**, how the study was performed and statistical tests used; **Results**, the main findings; **Conclusions**, brief summary and potential implications. Please minimize the use of abbreviations and do not cite references in the abstract. **Trial registration**, if your research reports the results of a controlled health care intervention, please list your trial registry, along with the unique identifying number (e.g. **Trial registration**: Current Controlled Trials ISRCTN73824458). Please note that there should be no space between the letters and numbers of your trial registration number. We recommend manuscripts that report randomized controlled trials follow the [CONSORT extension for abstracts](#).

Additional non-English language abstract

An additional non-English language abstract can be included within the article. The additional abstract should be placed after the official English language abstract in the submitted manuscript file and should not exceed 350 words. Please ensure you indicate the language of your abstract. In addition to English, we can support German, Spanish, French, Norwegian and Portuguese abstracts.

Keywords

Three to ten keywords representing the main content of the article.

Background

The Background section should be written in a way that is accessible to researchers without specialist knowledge in that area and must clearly state - and, if helpful, illustrate - the background to the research and its aims. Reports of clinical research should, where appropriate, include a summary of a search of the literature to indicate why this study was necessary and what it aimed to contribute to the field. The section should end with a brief statement of what is being reported in the article.

Methods

The methods section should include the design of the study, the setting, the type of participants or materials involved, a clear description of all interventions and comparisons, and the type of analysis used, including a power calculation if appropriate. Generic drug names should generally be used. When proprietary brands are used in research, include the brand names in parentheses in the Methods section. For studies involving human participants a statement detailing ethical approval and consent should be included in the methods section. For further details of the journal's editorial policies and ethical guidelines see ['About this journal'](#).

For further details of the journal's data-release policy, see the policy section in ['About this journal'](#).

Results and discussion

The Results and discussion may be combined into a single section or presented

separately. Results of statistical analysis should include, where appropriate, relative and absolute risks or risk reductions, and confidence intervals. The Results and discussion sections may also be broken into subsections with short, informative headings.

Conclusions

This should state clearly the main conclusions of the research and give a clear explanation of their importance and relevance. Summary illustrations may be included.

Availability of supporting data

Orphanet Journal of Rare Diseases requires authors to deposit the data set(s) supporting the results reported in submitted manuscripts in a publicly-accessible data repository. This section should only be included when supporting data are available and must include the name of the repository and the permanent identifier or accession number and persistent hyperlink(s) for the data set(s). The following format is required:

"The data set(s) supporting the results of this article is(are) available in the [repository name] repository, [unique persistent identifier and hyperlink to dataset(s) in http:// format]."

We also recommend that the data set(s) be cited, where appropriate in the manuscript, and included in the reference list.

A list of available scientific research data repositories can be found [here](#). A list of all BioMed Central journals that require or encourage this section to be included in research articles can be found [here](#).

List of abbreviations

If abbreviations are used in the text they should be defined in the text at first use, and a list of abbreviations can be provided, which should precede the competing interests and authors' contributions.

Competing interests

A competing interest exists when your interpretation of data or presentation of information may be influenced by your personal or financial relationship with other people or organizations. Authors must disclose any financial competing interests; they should also reveal any non-financial competing interests that may cause them embarrassment were they to become public after the publication of the manuscript.

Authors are required to complete a declaration of competing interests. All competing interests that are declared will be listed at the end of published articles. Where an author gives no competing interests, the listing will read 'The author(s) declare that they have no competing interests'.

When completing your declaration, please consider the following questions:

Financial competing interests

In the past three years have you received reimbursements, fees, funding, or salary from an organization that may in any way gain or lose financially from the publication of this manuscript, either now or in the future? Is such an organization financing this manuscript (including the article-processing charge)? If so, please specify.

Do you hold any stocks or shares in an organization that may in any way gain or lose financially from the publication of this manuscript, either now or in the future? If so, please specify.

Do you hold or are you currently applying for any patents relating to the content of the manuscript? Have you received reimbursements, fees, funding, or salary from an organization that holds or has applied for patents relating to the content of the manuscript? If so, please specify.

Do you have any other financial competing interests? If so, please specify.

Non-financial competing interests

Are there any non-financial competing interests (political, personal, religious, ideological, academic, intellectual, commercial or any other) to declare in relation to

this manuscript? If so, please specify.

If you are unsure as to whether you, or one your co-authors, has a competing interest please discuss it with the editorial office.

Authors' contributions

In order to give appropriate credit to each author of a paper, the individual contributions of authors to the manuscript should be specified in this section.

According to [ICMJE guidelines](#), An 'author' is generally considered to be someone who has made substantive intellectual contributions to a published study. To qualify as an author one should 1) have made substantial contributions to conception and design, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data; 2) have been involved in drafting the manuscript or revising it critically for important intellectual content; 3) have given final approval of the version to be published; and 4) agree to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved. Each author should have participated sufficiently in the work to take public responsibility for appropriate portions of the content. Acquisition of funding, collection of data, or general supervision of the research group, alone, does not justify authorship.

We suggest the following kind of format (please use initials to refer to each author's contribution): AB carried out the molecular genetic studies, participated in the sequence alignment and drafted the manuscript. JY carried out the immunoassays. MT participated in the sequence alignment. ES participated in the design of the study and performed the statistical analysis. FG conceived of the study, and participated in its design and coordination and helped to draft the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

All contributors who do not meet the criteria for authorship should be listed in an acknowledgements section. Examples of those who might be acknowledged include a person who provided purely technical help, writing assistance, or a department chair who provided only general support.

Authors' information

You may choose to use this section to include any relevant information about the author(s) that may aid the reader's interpretation of the article, and understand the standpoint of the author(s). This may include details about the authors' qualifications, current positions they hold at institutions or societies, or any other relevant background information. Please refer to authors using their initials. Note this section should not be used to describe any competing interests.

Acknowledgements

Please acknowledge anyone who contributed towards the article by making substantial contributions to conception, design, acquisition of data, or analysis and interpretation of data, or who was involved in drafting the manuscript or revising it critically for important intellectual content, but who does not meet the criteria for authorship. Please also include the source(s) of funding for each author, and for the manuscript preparation. Authors must describe the role of the funding body, if any, in design, in the collection, analysis, and interpretation of data; in the writing of the manuscript; and in the decision to submit the manuscript for publication. Please also acknowledge anyone who contributed materials essential for the study. If a language editor has made significant revision of the manuscript, we recommend that you acknowledge the editor by name, where possible.

The role of a scientific (medical) writer must be included in the acknowledgements section, including their source(s) of funding. We suggest wording such as 'We thank Jane Doe who provided medical writing services on behalf of XYZ Pharmaceuticals Ltd.' Authors should obtain permission to acknowledge from all those mentioned in the Acknowledgements section.

Endnotes

Endnotes should be designated within the text using a superscript lowercase letter and all notes (along with their corresponding letter) should be included in the Endnotes

section. Please format this section in a paragraph rather than a list.

References

All references, including URLs, must be numbered consecutively, in square brackets, in the order in which they are cited in the text, followed by any in tables or legends. Each reference must have an individual reference number. Please avoid excessive referencing. If automatic numbering systems are used, the reference numbers must be finalized and the bibliography must be fully formatted before submission.

Only articles, clinical trial registration records and abstracts that have been published or are in press, or are available through public e-print/preprint servers, may be cited; unpublished abstracts, unpublished data and personal communications should not be included in the reference list, but may be included in the text and referred to as "unpublished observations" or "personal communications" giving the names of the involved researchers. Obtaining permission to quote personal communications and unpublished data from the cited colleagues is the responsibility of the author. Footnotes are not allowed, but endnotes are permitted. Journal abbreviations follow Index Medicus/MEDLINE. Citations in the reference list should include all named authors, up to the first six before adding 'et al.'.

Any *in press* articles cited within the references and necessary for the reviewers' assessment of the manuscript should be made available if requested by the editorial office.

An Endnote style file is [available](#).

Examples of the *Orphanet Journal of Rare Diseases* reference style are shown [below](#). Please ensure that the reference style is followed precisely; if the references are not in the correct style they may have to be retyped and carefully proofread.

All web links and URLs, including links to the authors' own websites, should be given a reference number and included in the reference list rather than within the text of the manuscript. They should be provided in full, including both the title of the site and the URL, as well as the date the site was accessed, in the following format: The Mouse Tumor Biology Database. <http://tumor.informatics.jax.org/mtbwi/index.do>. Accessed 20 May 2013. If an author or group of authors can clearly be associated with a web link, such as for weblogs, then they should be included in the reference.

Examples of the *Orphanet Journal of Rare Diseases* reference style

Article within a journal

Smith JJ. The world of science. *Am J Sci*. 1999;36:234-5.

Article within a journal (no page numbers)

Rohrmann S, Overvad K, Bueno-de-Mesquita HB, Jakobsen MU, Egeberg R, Tjønneland A, et al. Meat consumption and mortality - results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *BMC Medicine*. 2013;11:63.

Article within a journal by DOI

Slifka MK, Whitton JL. Clinical implications of dysregulated cytokine production. *Dig J Mol Med*. 2000; doi:10.1007/s801090000086.

Article within a journal supplement

Frumin AM, Nussbaum J, Esposito M. Functional asplenia: demonstration of splenic activity by bone marrow scan. *Blood* 1979;59 Suppl 1:26-32.

Book chapter, or an article within a book

Wyllie AH, Kerr JFR, Currie AR. Cell death: the significance of apoptosis. In: Bourne GH, Danielli JF, Jeon KW, editors. *International review of cytology*. London: Academic; 1980. p. 251-306.

OnlineFirst chapter in a series (without a volume designation but with a DOI)

Saito Y, Hyuga H. Rate equation approaches to amplification of enantiomeric excess and chiral symmetry breaking. *Top Curr Chem*. 2007. doi:10.1007/128_2006_108.

Complete book, authored

Blenkinsopp A, Paxton P. *Symptoms in the pharmacy: a guide to the management of common illness*. 3rd ed. Oxford: Blackwell Science; 1998.

Online document

Doe J. Title of subordinate document. In: The dictionary of substances and their effects. Royal Society of Chemistry. 1999. <http://www.rsc.org/dose/title> of subordinate document. Accessed 15 Jan 1999.

Online database

Healthwise Knowledgebase. US Pharmacopeia, Rockville. 1998. <http://www.healthwise.org>. Accessed 21 Sept 1998.

Supplementary material/private homepage

Doe J. Title of supplementary material. 2000. <http://www.privatehomepage.com>. Accessed 22 Feb 2000.

University site

Doe, J: Title of preprint. <http://www.uni-heidelberg.de/mydata.html> (1999). Accessed 25 Dec 1999.

FTP site

Doe, J: Trivial HTTP, RFC2169. <ftp://ftp.isi.edu/in-notes/rfc2169.txt> (1999). Accessed 12 Nov 1999.

Organization site

ISSN International Centre: The ISSN register. <http://www.issn.org> (2006). Accessed 20 Feb 2007.

Dataset with persistent identifier

Zheng L-Y, Guo X-S, He B, Sun L-J, Peng Y, Dong S-S, et al. Genome data from sweet and grain sorghum (Sorghum bicolor). GigaScience Database. 2011. <http://dx.doi.org/10.5524/100012>.

Preparing illustrations and figures

Illustrations should be provided as separate files, not embedded in the text file. Each figure should include a single illustration and should fit on a single page in portrait format. If a figure consists of separate parts, it is important that a single composite illustration file be submitted which contains all parts of the figure. There is no charge for the use of color figures.

Please read our [figure preparation guidelines](#) for detailed instructions on maximising the quality of your [figures](#).

Formats

The following file formats can be accepted:

- PDF (preferred format for diagrams)
- DOCX/DOC (single page only)
- PPTX/PPT (single slide only)
- EPS
- PNG (preferred format for photos or images)
- TIFF
- JPEG
- BMP

Figure legends

The legends should be included in the main manuscript text file at the end of the document, rather than being a part of the figure file. For each figure, the following information should be provided: Figure number (in sequence, using Arabic numerals - i.e. Figure 1, 2, 3 etc); short title of figure (maximum 15 words); detailed legend, up to 300 words.

Please note that it is the responsibility of the author(s) to obtain permission from the copyright holder to reproduce figures or tables that have previously been published elsewhere.

Preparing tables

Each table should be numbered and cited in sequence using Arabic numerals (i.e. Table 1, 2, 3 etc.). Tables should also have a title (above the table) that summarizes the whole table; it should be no longer than 15 words. Detailed legends may then follow, but they should be concise. Tables should always be cited in text in consecutive numerical order.

Smaller tables considered to be integral to the manuscript can be pasted into the end

of the document text file, in A4 portrait or landscape format. These will be typeset and displayed in the final published form of the article. Such tables should be formatted using the 'Table object' in a word processing program to ensure that columns of data are kept aligned when the file is sent electronically for review; this will not always be the case if columns are generated by simply using tabs to separate text. Columns and rows of data should be made visibly distinct by ensuring that the borders of each cell display as black lines. Commas should not be used to indicate numerical values. Color and shading may not be used; parts of the table can be highlighted using symbols or bold text, the meaning of which should be explained in a table legend. Tables should not be embedded as figures or spreadsheet files.

Larger datasets or tables too wide for a landscape page can be uploaded separately as additional files. Additional files will not be displayed in the final, laid-out PDF of the article, but a link will be provided to the files as supplied by the author.

Tabular data provided as additional files can be uploaded as an Excel spreadsheet (.xls) or comma separated values (.csv). As with all files, please use the standard file extensions.

Preparing additional files

Although *Orphanet Journal of Rare Diseases* does not restrict the length and quantity of data included in an article, we encourage authors to provide datasets, tables, movies, or other information as additional files.

Please note: All Additional files **will be published** along with the article. Do not include files such as patient consent forms, certificates of language editing, or revised versions of the main manuscript document with tracked changes. Such files should be sent by email to ojrd@biomedcentral.com, quoting the Manuscript ID number.

Results that would otherwise be indicated as "data not shown" can and should be included as additional files. Since many weblinks and URLs rapidly become broken, *Orphanet Journal of Rare Diseases* requires that supporting data are included as additional files, or deposited in a recognized repository. Please do not link to data on a personal/departmental website. The maximum file size for additional files is 20 MB each, and files will be virus-scanned on submission.

Additional files can be in any format, and will be downloadable from the final published article as supplied by the author. We recommend CSV rather than PDF for tabular data.

Certain supported files formats are recognized and can be displayed to the user in the browser. These include most movie formats (for users with the Quicktime plugin), mini-websites prepared according to our guidelines, chemical structure files (MOL, PDB), geographic data files (KML).

If additional material is provided, please list the following information in a separate section of the manuscript text:

File name (e.g. Additional file 1)

File format including the correct file extension for example .pdf, .xls, .txt, .pptx (including name and a URL of an appropriate viewer if format is unusual)

Title of data

Description of data

Additional files should be named "Additional file 1" and so on and should be referenced explicitly by file name within the body of the article, e.g. 'An additional movie file shows this in more detail [see Additional file 1]'

Additional file formats

Ideally, file formats for additional files should not be platform-specific, and should be viewable using free or widely available tools. The following are examples of suitable formats.

Additional documentation

PDF (Adobe Acrobat)

Animations

SWF (Shockwave Flash)

- Movies
 - MP4 (MPEG 4)
 - MOV (Quicktime)
- Tabular data
 - XLS, XLSX (Excel Spreadsheet)
 - CSV (Comma separated values)

As with figure files, files should be given the standard file extensions.

Mini-websites

Small self-contained websites can be submitted as additional files, in such a way that they will be browsable from within the full text HTML version of the article. In order to do this, please follow these instructions:

Create a folder containing a starting file called index.html (or index.htm) in the root. Put all files necessary for viewing the mini-website within the folder, or sub-folders. Ensure that all links are relative (ie "images/picture.jpg" rather than "/images/picture.jpg" or "http://yourdomain.net/images/picture.jpg" or "C:\Documents and Settings\username\My Documents\mini-website\images\picture.jpg") and no link is longer than 255 characters.

Access the index.html file and browse around the mini-website, to ensure that the most commonly used browsers (Internet Explorer and Firefox) are able to view all parts of the mini-website without problems, it is ideal to check this on a different machine.

Compress the folder into a ZIP, check the file size is under 20 MB, ensure that index.html is in the root of the ZIP, and that the file has .zip extension, then submit as an additional file with your article.

Style and language

General

Currently, *Orphanet Journal of Rare Diseases* can only accept manuscripts written in English. Spelling should be US English or British English, but not a mixture.

There is no explicit limit on the length of articles submitted, but authors are encouraged to be concise.

Orphanet Journal of Rare Diseases will not edit submitted manuscripts for style or language; reviewers may advise rejection of a manuscript if it is compromised by grammatical errors. Authors are advised to write clearly and simply, and to have their article checked by colleagues before submission. In-house copyediting will be minimal. Non-native speakers of English may choose to make use of a copyediting service.

Help and advice on scientific writing

The abstract is one of the most important parts of a manuscript. For guidance, please visit our page on [Writing titles and abstracts for scientific articles](#).

Tim Albert has produced for BioMed Central a [list of tips](#) for writing a scientific manuscript. [American Scientist](#) also provides a list of resources for science writing. For more detailed guidance on preparing a manuscript and writing in English, please visit the [BioMed Central author academy](#).

Abbreviations

Abbreviations should be used as sparingly as possible. They should be defined when first used and a list of abbreviations can be provided following the manuscript text.

Typography

Please use double line spacing.

Type the text unjustified, without hyphenating words at line breaks.

Use hard returns only to end headings and paragraphs, not to rearrange lines.


Capitalize only the first word, and proper nouns, in the title.

Please do not format the text in multiple columns.

Greek and other special characters may be included. If you are unable to reproduce a particular special character, please type out the name of the symbol in full.

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

Anexo E**Submissão do artigo ao periódico *Orphanet Journal of Rare Diseases***

-
- Confirmation of your submission to Orphanet Journal of Rare Diseases 
-

Orphanet Journal of Rare Diseases Editorial Office

Hoje em 12:21 AM

Para Ana Cristina Borges-Oliveira

A PAIRED COMPARISON OF DENTAL CHARACTERISTICS OF BRAZILIANS WITH AND WITHOUT MUCOPOLYSSACCHARIDOSIS
Tahyna Duda Dops, Master student; Natalia Cristina Ruy Carneiro, Master student; Esdras Castro França, PhD student; Eugênia Ribeiro Valadares, PhD / Professor; Isabela Almeida Pordeus, PhD / Professor; Ana Cristina Borges-Oliveira, PhD / Professor
Orphanet Journal of Rare Diseases

Dear Prof. Borges-Oliveira,

Thank you for submitting your manuscript 'A PAIRED COMPARISON OF DENTAL CHARACTERISTICS OF BRAZILIANS WITH AND WITHOUT MUCOPOLYSSACCHARIDOSIS' to Orphanet Journal of Rare Diseases.

During the review process, you can keep track of the status of your manuscript by accessing the following website:

<http://ojrd.edmgr.com/>

Your username is: anacboliveira

Your password is: borges-oli725

Best wishes,

Editorial Office
Orphanet Journal of Rare Diseases
<http://www.oirj.com/>

PRODUÇÃO INTELECTUAL DESENVOLVIDA DURANTE O CURSO DE MESTRADO

Artigos científicos

Deps TD, Angelo GL, Martins CC, Paiva SM, Pordeus IA, Borges-Oliveira AC. *Association between dental caries and down syndrome: a systematic review and meta-analysis. Plos One*. Fator de impacto: 3,53 / Qualis (Odontologia) A1. (no prelo)

Deps TD, Carneiro NCR, França EC, Valadares ER, Pordeus IA, Borges-Oliveira AC. *A paired comparison of dental characteristics of Brazilians with and without Mucopolysaccharidosis. Orphanet Journal of Rare Diseases*. Fator de impacto: 3,96 / Qualis (Medicina) A1. (submetido em abril de 2015)

Apresentação de trabalhos em eventos científicos

Apresentação oral na 31^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Pesquisa Odontológica (SBPqO), Águas de Lindóia, 2014.

Deps TD, Angelo GL, Martins CC, Paiva SM, Pordeus IA, Oliveira AC. Associação entre cárie dentária e síndrome de Down: uma revisão sistemática e meta-análise.

Apresentação de pôster no 13th International Symposium on Mucopolysaccharidoses and Related Diseases, Costa do Sauípe, 2014.

Deps TD, França EC, Valadares ER, Pordeus IA, Oliveira AC. *Dentofacial characteristics of children and adolescents with mucopolysaccharidosis: a pilot study*.

Apresentação de pôster no XII Encontro Científico da Faculdade de Odontologia da UFMG, Belo Horizonte, 2014.

Deps TD, Teixeira, SA, Angelo GL, Oliveira ACB. Questões relacionadas à saúde bucal de crianças com paralisia cerebral: um estudo qualitativo.

Apresentação de pôster no 17^o Congresso Latino-Americano de Odontopediatria, São Paulo, 2014.

Deps TD, Siqueira MB, Gomes MC, Oliveira AC, Martins CC, Graville-Garcia AF Paiva SM. A busca de atendimento odontológico após traumatismo dentário e seus fatores predisponentes da dentição decídua.

Apresentação de pôster no IX Congresso Brasileiro de Epidemiologia: as fronteiras da epidemiologia contemporânea: do conhecimento científico à ação, Vitória, 2014.

Almeida TDD, Cardoso NM, Castilho LS, Silva ME, Oliveira AC. Aspectos associados à vulnerabilidade de pacientes em hemodiálise à doença cárie.

Apresentação de pôster na 30^o Reunião Anual da SBPqO, Águas de Lindóia, 2013.

Almeida TDD, Angelo GL, Santos PM, Teixeira SA, Oliveira AC. Influência da atenção multidisciplinar sobre a experiência odontológica das crianças com síndrome de Down.

Apresentação de pôster no 1^o Congresso Internacional sobre Saúde da Pessoa com Deficiência e Grupos Especiais, Brasília, 2013.

Deps TD, Cunha RG, Angelo GL, Santos PM, Teixeira SA, Oliveira AC. Atendimento odontológico para crianças e adolescentes com deficiência.

Resumos de trabalhos publicados em anais de eventos científico

Deps TD, Angelo GL, Martins CC, Paiva SM, Pordeus IA, Oliveira AC. Associação entre cárie dentária e síndrome de Down: uma revisão sistemática e meta-análise. In: 31ª Reunião Anual da SBPqO. *Brazilian Oral Research*. 2014; 28:56.

Deps TD, França EC, Valadares ER, Pordeus IA, Oliveira AC. *Dentofacial characteristics of children and adolescents with mucopolysaccharidosis: a pilot study*. In: 13th International Symposium on mucopolysaccharidosis and related diseases, 2014. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening* 2014; 27.

Deps TD, Teixeira SA, Angelo GL, Oliveira AC. Questões relacionadas à saúde bucal de crianças com paralisia cerebral: um estudo qualitativo. In: XII Encontro Científico da Faculdade de Odontologia da UFMG / X Encontro Mineiro das Faculdade de Odontologia. Arquivos em Odontologia. 2014; 50:25.

Almeida TDD, Cardoso NM, Castilho LS, Silva MES, Oliveira AC. Aspectos associados à vulnerabilidade de pacientes em hemodiálise à doença cárie. Anais do IX Congresso Brasileiro de Epidemiologia: as fronteiras da epidemiologia contemporânea: do conhecimento científico à ação 2014; 1672.

Teixeira SA, Santos PM, **Almeida TDD**, Angelo GL, Oliveira AC. Significados de saúde bucal relatados por mães de crianças/adolescentes com síndrome de Down: estudo qualitativo exploratório. Anais do XXV Congresso Brasileiro de Genética Médica 2013.

Almeida TDD, Angelo GL, Santos PM, Teixeira SA, Oliveira AC. Influência da atenção multidisciplinar sobre a experiência odontológica das crianças com síndrome de Down. In: 30ª Reunião Anual da SBPqO. *Braz Oral Res.* 2013; 27:98.

Cunha RG, Angelo GL, Santos PM, **Almeida TDD**, Teixeira SA, Oliveira AC. Atendimento odontológico para crianças e adolescentes com deficiência. In: 30ª Reunião Anual da SBPqO, 2013. *Braz Oral Res.* 2013; 27:51.

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