HELOISA VIEIRA PRADO

VULNERABILIDADE À CÁRIE DENTÁRIA EM INDIVÍDUOS DIAGNOSTICADOS COM DOENÇAS GENÉTICAS RARAS

Faculdade de Odontologia
Universidade Federal de Minas Gerais
Belo Horizonte
2018

Heloisa Vieira Prado

VULNERABILIDADE À CÁRIE DENTÁRIA EM INDIVÍDUOS DIAGNOSTICADOS COM DOENÇAS GENÉTICAS RARAS

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

Orientadora: Profª. Drª. Ana Cristina Borges Oliveira
Coorientadora: Profª. Drª. Carolina Castro Martins

Belo Horizonte
2018

Ficha Catalográfica

P896v 2018 T

Prado, Heloisa Vieira.
Vulnerabilidade à cárie dentária em indivíduos diagnosticados com doenças genéticas raras / Heloisa Vieira Prado. -- 2018.

100 f. : il.

Orientadora: Ana Cristina Borges Oliveira.
Coorientadora: Carolina Castro Martins.

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

1. Doenças raras. 2. Cárie dentária. 3. Vulnerabilidade em saúde. 4. Assistência odontológica para pessoas com deficiência. 5. Estudos transversais . I. Oliveira, Ana Cristina Borges. II. Martins, Carolina Castro. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Odontologia. IV. Título.

BLACK - D047

Elaborada pela Biblioteca da Faculdade de Odontologia - UFMG

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

FOLHA DE APROVAÇÃO

Vulnerabilidade à cárie em indivíduos com doenças raras

HELOISA VIEIRA PRADO

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

Aprovada em 05 de julho de 2018, pela banca constituída pelos membros:

Prof(a). Ana Cristina Borges Oliveira - Orientadora
FO-UFMG

Prof(a). Carolina de Castro Martins - Coorientadora
FO-UFMG

Prof(a). Maria do Carmo Matias Freire
Universidade Federal de Goiás

Prof(a). Fabiana Vargas Ferreira
FO-UFMG

Belo Horizonte, 5 de julho de 2018.

Dedico este trabalho a todos os indivíduos com doenças raras.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter-me sustentado e guiado durante minha jornada de estudos, pela bênção da experiência de cursar o Mestrado nesta instituição de excelência.

Aos meus pais, por terem feito o impossível para permitir que eu chegasse até aqui. Serei eternamente grata.

Aos meus irmãos, Ricardo e Eduardo, pelo auxílio nas horas delicadas.

À minha querida orientadora, Profª. Ana Cristina Borges de Oliveira, pelo grande exemplo de ser humano e pelo seu brilhante profissionalismo. Por ter me proporcionado o ingresso no meio científico, o que me permitiu ampliar os horizontes. Meus sinceros agradecimentos também pelas inúmeras oportunidades que me deu e pela confiança depositada em mim.

À minha coorientadora, Profª. Carolina Castro Martins, por sua competência e exemplo profissional, que fortemente contribuíram para a realização deste estudo.

Ao Prof. Mauro Henrique Nogueira Guimarães de Abreu, pelo apoio e pelos ensinamentos imprescindíveis à concretização deste trabalho.

Às amigas do mestrado, Tatiana Pereira, Rafaela Reis e Lara Lima, pelos momentos de descontração e por dividirem as ansiedades e tornarem esse percurso mais leve.

A minha querida companheira de trabalho, Natália Carneiro, com quem compartilhei preocupações e muito trabalho. Muito obrigada pela ajuda, Nati!

Ao Matheus, pela parceria, verdadeiro exemplo de dedicação e humildade.

Aos professores componentes da banca de defesa deste trabalho, pela presença e pelas preciosas contribuições.

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

À Profª. Raquel Conceição, coordenadora da área de concentração em Saúde Coletiva, por sempre estar disponível nos momentos necessários.

À Profª. Isabela Pordeus e a todas as funcionárias do Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Odontologia da UFMG, pelo empenho e dedicação ao programa.

À Universidade Federal de Minas Gerais, por me oferecer uma formação de alta qualidade.

À linda cidade de Belo Horizonte, onde fiz grandes amigos e guardarei sempre no coração.

RESUMO

As doenças raras são todas as doenças que afetam até 65 pessoas em cada 100.000 habitantes. Há uma grande diversidade de sinais e sintomas presentes nos indivíduos afetados, que variam conforme a etiologia da doença e também de pessoa para pessoa. Em muitas doenças raras os sinais e sintomas são percebidos ao nascimento ou ainda na infância. Comumente, indivíduos com doenças raras apresentam alterações no sistema nervoso e/ou musculoesquelético, havendo comprometimento cognitivo, distúrbios neuropsicomotores e má formações craniofaciais. Algumas manifestações orais, como má oclusões e anomalias dentárias, também são comuns nessa parcela da população. O conceito de vulnerabilidade em saúde baseia-se na compreensão das suscetibilidades dos indivíduos ao adoecimento, sendo a doença considerada o resultado de um conjunto de fatores individuais, coletivos e contextuais. Este estudo objetivou analisar a chance de cárie dentária em indivíduos com doenças raras. Foi realizado um estudo transversal com uma amostra pareada de 140 indivíduos [70 com doenças raras - Mucopolissacaridoses (n=29) / Osteogênese Imperfeita (n=41) - e 70 sem doenças raras] e os pais/responsáveis. A amostra foi selecionada em dois hospitais referência para atendimento de pacientes com doenças raras de Belo Horizonte, região sudeste do Brasil. Os indivíduos com doenças raras e sem doenças raras foram examinados quanto à respiração bucal, má oclusão, anomalia dentária, higiene bucal e cárie dentária. Os pais/responsáveis responderam um questionário estruturado sobre o filho (características individuais / comportamentais e histórico médico / odontológico). Análises univariada, bivariada (teste X^2) e multivariada (regressão logística múltipla) foram realizadas, sendo a cárie dentária a variável dependente. Foi considerada uma significância estatística de $p < 0,05$. Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal de Minas Gerais. A faixa etária dos indivíduos examinados foi de dois a 27 anos, com uma média de 10,3 anos (± 6,5) de idade. Independente de ter doença rara ou não, os indivíduos com higiene bucal inadequada apresentaram uma chance 4,70 vezes maior de pertencer ao grupo com cárie dentária (IC: 2,03-10,16, 95%). Os indivíduos com doença rara tiveram 2,92 vezes mais chances de estar no grupo com cárie dentária (IC: 1,38-6,18, 95%). Concluiu-se que os indivíduos identificados com uma higiene bucal inadequada, bem como aqueles diagnosticados com alguma doença rara apresentaram maior chance de pertencerem ao grupo com cárie dentária. Com base neste estudo, os indivíduos com doenças raras foram considerados vulneráveis à cárie dentária.

Palavras-chave: Doenças raras. Pessoas com deficiência. Vulnerabilidade em Saúde. Cárie dentária. Assistência odontológica para pessoas com deficiência.

ABSTRACT

Vulnerability to dental caries in individuals diagnosed with rare genetic diseases

Rare diseases are all diseases that affect up to 65 people out of every 100,000 inhabitants. There is a great diversity of signs and symptoms present in the affected individuals, which vary according to the etiology of the disease and also from person to person. In many rare diseases the symptoms are noticed at birth or even in childhood. Generally, individuals with rare diseases present disturbances in the nervous and/or musculoskeletal system, with cognitive impairment, neuropsychomotor disorders and craniofacial alterations. Some oral manifestations, such as malocclusions and dental anomalies, are usually common in this population. The concept of vulnerability in health is based on the understanding of individuals' susceptibilities to illness, and the disease is considered to be a result of a set of individual, collective and contextual factors. This study aimed to analyze the chance of dental caries in individuals with rare diseases. A cross - sectional study was performed with a paired sample of 140 individuals [70 with rare diseases - Mucopolysaccharidosis (n=29) / Osteogenesis imperfecta (n=41) - and 70 without rare diseases] and their parents / guardians. The sample was selected in two reference hospitals responsible for the care of patients with rare diseases in Belo Horizonte, in the southeast of Brazil. Individuals with and without rare diseases were examined for breathing type, malocclusion, dental anomaly, oral hygiene and dental caries. Parents / guardians answered a structured questionnaire about their child (individual / behavioral characteristics and medical / dental history). Univariate, bivariate (chi-square test) and multivariate analyzes (multiple logistic regression) were performed, with dental caries being the dependent variable. A statistical significance of $p < 0.05$ was considered. The Research Ethics Committee of the Federal University of Minas Gerais approved this research. The age group of the individuals examined was from 2 to 27 years, with an average age of 10.3 years (± 6.5). Regardless of the presence or absence of a rare disease, individuals with inadequate oral hygiene had a 4.70-fold higher chance of belonging to the group with dental caries (CI: 2.03-10.16, 95%). Individuals with rare disease were 2.92 times more likely to be in the group with dental caries (CI: 1.38-6.18, 95%). It was concluded that individuals identified with inadequate oral hygiene, as well as those diagnosed with a rare disease, were more likely to belong to the group with dental caries. Based on this study, individuals with rare diseases were considered vulnerable to dental caries.

Keywords: Rare diseases. Disabled people. Vulnerability in health. Dental caries. Dental care for people with disabilities.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 - Definição e categorização da variável dependente..... 39
Quadro 2 - Definição e categorização das variáveis independentes..... 40
Figura 1 - *Directed Acyclic Graphs* (DAG)..... 41
Figure 1 - *Directed Acyclic Graphs* (DAG)..... 51
Figure 2 - Distribution of the sample according the type of rare disease (n=70)…….…….. 52

LISTA DE TABELAS

Table 1 - Distribution of the sample of individuals with rare diseases and without rare diseases (n=140)…..... 53
Table 2 - Association between dental caries in individuals with and without rare diseases and independent variables (n=140)..... 54
Table 3 - Multiple logistic regression model explaining the prevalence of dental caries in individuals with and without rare diseases (n=140)…… 55

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABEP	Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa
ABOI	Associação Brasileira de Osteogênese Imperfeita
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
ceod	Dentes decíduos cariados, extraídos devido à cárie e obturados.
CNS	Conselho Nacional de Saúde
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CPOD	Dentes Cariados, Perdidos e Obturados
DAG	*Directed acyclic graphs*
DDE	Defeitos de desenvolvimento de esmalte
DEPE	Diretoria de Ensino, Pesquisa e Extensão
EPI	Equipamento de Proteção Individual
EURORDIS	*European Organization For Rare Diseases*
GAG	Glicosaminoglicanos / *Glycosaminoglycans*
HC-UFMG	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
IPC	Índice Periodontal Comunitário
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IHOS	Índice de Higiene Oral Simplificado
MPS	Mucopolissacaridoses / *Mucopolysaccharidosis*
OI	Osteogênese Imperfeita/ *Osteogenesis Imperfecta*
OHI-S	*Simplified Oral Hygiene Index*
OMS	Organização Mundial de Saúde
PNAIGC	Política Nacional de Atenção Integral em Genética Clínica
SNC	Sistema Nervoso Central
SPSS	*Statistical Package for Social Sciences Program*
SUS	Sistema Único de Saúde
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
WHO	*World Health Organization*
X^2	Teste Qui-Quadrado /*Chi-squared test*

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 13

2 REVISÃO DE LITERATURA 15
2.1 Doenças genéticas raras 15
2.1.1 Políticas públicas para pessoas com doenças raras no Brasil 16
2.1.2 Aspectos clínicos das doenças raras 18
2.1.3 Mucopolissacaridoses (MPS) 19
2.1.3.1 Etiologia das MPS 19
2.1.3.2 Epidemiologia das MPS 19
2.1.3.3 Classificação das MPS 20
2.1.3.4 Aspectos clínicos e manifestações bucais das MPS 24
2.1.4 Osteogênese Imperfeita (OI) 25
2.1.4.1 Etiologia da OI 25
2.1.4.2 Epidemiologia da OI 25
2.1.4.3 Classificação da OI 25
2.1.4.4 Aspectos clínicos e manifestações bucais da OI 28
2.2 Vulnerabilidade à cárie dentária 28

3 OBJETIVOS 32
3.1 Objetivo geral 32
3.2 Objetivos específicos 32

4 METODOLOGIA 33
4.1 Campo de pesquisa 33
4.2 Considerações éticas 33
4.3 Desenho de estudo 34
4.4 População do estudo 34
4.5 Instrumentos de coleta de dados 35
4.5.1 Questionário estruturado 35
4.5.2 Exame clínico odontológico 36

4.6 Fase de calibração 38
4.7 Estudo piloto 38
4.8 Estudo principal 39
4.9 Processamento dos dados 39
4.9.1 Elenco de variáveis 40
4.9.2 Directed acyclic graphs 41
4.9.3 Análise estatística 42

5 RESULTADOS, DISCUSSÃO E CONCLUSÃO 43
ARTIGO: Assessing a possible vulnerability to dental caries in individuals with rare diseases 44

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS 66

REFERÊNCIAS 68

APÊNDICES 79
APÊNDICE A- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (MPS) 80
APÊNDICE B- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (OI) 81
APÊNDICE C- Questionário para os pais/responsáveis (MPS) 82
APÊNDICE D- Questionário para os pais/responsáveis (OI) 85
APÊNDICE E- Ficha clínica odontológica (MPS) 88
APÊNDICE F- Ficha clínica odontológica (OI) 90

ANEXOS 92
ANEXO A- Parecer da Diretoria de Ensino, Pesquisa e Extensão do HC-UFMG (MPS) 93
ANEXO B - Parecer do Comitê de ética em Pesquisa da UFMG (MPS) 94
ANEXO C- Parecer do Comitê de ética em Pesquisa da UFMG (OI) 95
ANEXO D- Critério de Classificação Econômica Brasil 97
ANEXO E- Comprovante de submissão do artigo no periódico *Orphanet Journal of Rare Diseases* 100

1 INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) uma doença é considerada rara quando atinge até 65 pessoas a cada 100 mil indivíduos (*EUROPEAN ORGANIZATION FOR RARE DISEASES-EURORDIS*, 2017; OMS, 2013a).

De forma geral, as doenças raras são caracterizadas como debilitantes e cronicamente degenerativas, exigindo acompanhamento médico contínuo. Indivíduos com doenças raras geralmente têm suas capacidades físicas, mentais, sensoriais e comportamentais afetadas, o que pode comprometer sua autonomia e qualidade de vida (AYMÉ *et al*., 2008; BOGART e IRVIN, 2017; BOY-LEFÉVRE *et al*., 2014; FORMAN *et al*., 2012; SCHIEPPATI *et al*., 2008).

Alterações orofaciais são frequentes entre as manifestações clínicas das doenças genéticas raras. Por isso, segundo alguns autores, os indivíduos com doenças raras poderiam ser mais propensos às doenças bucais, como a cárie dentária (BLOCH-ZUPAN *et al*., 2013; MOLINA-GARCÍA *et al*., 2016; SJÖGREEN *et al*., 2015). Além disso, estudos anteriores relataram que há uma maior dificuldade no acesso a serviços odontológicos para indivíduos com necessidades especiais, o que pode comprometer ainda mais a saúde bucal dessa parcela da população (ANDERS e DAVIS, 2010; BRAÚNA *et al*., 2016; CARNEIRO *et al*., 2017; OLIVEIRA *et al*., 2008a; LIU *et al*., 2014; TOSI *et al*., 2015).

O conceito de vulnerabilidade em saúde baseia-se na compreensão das suscetibilidades dos indivíduos ao adoecimento, sendo a doença resultado de um conjunto de fatores individuais, coletivos e contextuais. Esse conceito busca investigar o potencial de enfrentamento de agravos à saúde (MALAGÓN-OVIEDO e CZERESNIA, 2015; MATTHEUS, 2010; OLIVEIRA *et al*., 2008a).

Analisar se esses indivíduos são realmente mais vulneráveis à cárie dentária, comparativamente à população geral, é de grande importância para a formulação de estratégias de promoção da saúde e de intervenção que considerem todo o arcabouço da causalidade da doença (CARNEIRO *et al*., 2017; ČOLOVIĆ *et al*., 2017; SJÖGREEN *et al*., 2015).

Quanto à saúde bucal dos indivíduos com doenças raras, ainda são poucos os estudos na literatura referentes à essa temática, sendo muitos deles

relatos de casos clínicos referentes à alguma doença rara (ANDERSSON *et al*., 2017; ANTUNES *et al*., 2013; ARPONEN *et al*., 2014; BOGART *et al*., 2017; RIZKALLAH *et al*., 2013; SARMENTO *et al*., 2015). As evidências científicas que relatam a necessidade de cuidados odontológicos, e que levam em consideração a vulnerabilidade à cárie dentária nessa parcela da população, são insuficientes.

Frente à diversidade de alterações e problemas que os indivíduos com doenças raras podem apresentar, é imprescindível que eles sejam acompanhados por uma equipe multidisciplinar, visando uma busca constante pela saúde, bem como melhor qualidade de vida. Considerando-se o número acentuado de alterações dentofaciais presentes em muitas doenças raras, a participação do cirurgião-dentista nessa equipe é essencial (HANISCH *et al*., 2017; OLIVEIRA *et al*., 2010; PURTOHIT *et al*., 2010; SJÖGREEN *et al*., 2015).

Neste estudo serão abordadas duas doenças genéticas raras: as Mucopolissacaridoses (MPS) e a Osteogênese Imperfeita (OI). Ambas doenças são tratadas em hospitais de referência de Belo Horizonte, Minas Gerais. Além disso, as MPS e a OI possuem alterações dentofaciais comuns, como a presença problemas oclusais/desenvolvimento da face, atrasos de erupção e anomalias dentárias (RIZKALLAH *et al*., 2013; ANDERSSON *et al* 2017; CARNEIRO *et al*., 2017).

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Doenças genéticas raras

O termo *doenças raras* é utilizado para definir um conjunto heterogêneo de alterações em qualquer sistema do corpo humano, desde que a patologia afete uma pequena parcela da população (*EURORDIS*, 2017; SCHIEPPATI *et al*., 2008).

Em âmbito mundial são descritas atualmente de seis a oito mil doenças raras, e frequentemente, outras novas doenças são relatadas na literatura científica (DENIS *et al*., 2009; EURORDIS, 2017; ORPHANET, 2017). Não existem dados oficiais sobre a prevalência de doenças raras no mundo, mas estima-se que existam aproximadamente 400 milhões de pessoas afetadas, das quais 30 milhões na Europa e 25 milhões nos Estados Unidos (OMS, 2013a). Na ausência de dados oficiais no Brasil, acredita-se que vivem cerca de 13 milhões de indivíduos com alguma doença rara no país, o que corresponde a 6,5% da população brasileira atualmente (ASSOCIAÇÃO DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA DE PESQUISA, 2018).

Por ser considerado um grupo pequeno do ponto de vista epidemiológico, os indivíduos que possuem alguma doença rara ganham maior visibilidade ao formarem um único grupo, o grupo de “indivíduos com doenças raras” (MOREIRA *et al*., 2017). Esse agrupamento maior de indivíduos com doenças raras, ao reconhecerem suas diversas necessidades e diferenças, ganham maior destaque das autoridades, da sociedade, dos pesquisadores e no âmbito da saúde pública (AYMÉ, 2008; HANISCH, 2017; MOREIRA *et al*., 2017; SCHIEPPATI *et al*., 2008).

Grande parte das doenças raras são causadas por fator genético. Algumas delas, no entanto, podem ser resultado de razões ambientais, como infecções, alergias, doenças autoimunes e os cânceres raros (DENIS *et al*., 2009; EURORDIS, 2017; SCHIEPPATI *et al*., 2008). A maioria das doenças geneticamente determinadas pode ser classificada em três grandes grupos: anomalias cromossômicas; distúrbios/transtornos monogênicos autossômicos e heranças multifatoriais ou complexas (KAMINKER, 2006).

Em relação à organização do cuidado, no Brasil, a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras classifica as doenças raras de

origem genética em três grupos, de acordo com suas características comuns: anomalias congênitas, deficiências intelectuais e erros inatos do metabolismo (BRASIL, 2014).

As anomalias congênitas são quaisquer alterações que podem ocorrer durante o desenvolvimento embrionário e que acarretam deformações ou comprometimento das funções orgânicas. A deficiência intelectual é a relacionada ao funcionamento cerebral e ao comportamento adaptativo do indivíduo. Os erros inatos do metabolismo são distúrbios de natureza genética causados pela deficiência na produção de enzimas pelo organismo. Na ausência dessas enzimas, pode ocorrer a interrupção de uma via metabólica, promovendo falhas de síntese, degradação, armazenamento ou transporte de moléculas intercelulares. Diante disso, é possível que haja perda de função de células, tecidos e do organismo, levando a vários problemas sistêmicos (BRASIL, 2014).

2.1.1 Políticas públicas para pessoas com doenças raras no Brasil

Como forma de prevenção e diagnóstico precoce às doenças genéticas, o rastreamento neonatal foi introduzido no Brasil pelo médico pediatra Benjamin Schmidt em 1976 (SOCIEDADE BRASILEIRA DE TRIAGEM NEONATAL DE ERROS INATOS DO METABOLISMO, 2018). A princípio essa triagem neonatal era obrigatória apenas no estado de São Paulo, pela lei nº. 3.914, de 14 de novembro de 1983. A partir de 1992, por meio da portaria GM/MS nº. 22, de 15 de janeiro de 1992, a triagem neonatal passa a ser obrigatória em todo o território nacional, sendo chamada popularmente de “teste do pezinho”. Com isso, o Sistema Único de Saúde (SUS) determinou uma legislação de obrigatoriedade do teste em todos os recém-nascidos vivos. Eram incluídas nessa triagem apenas as doenças genéticas Fenilcetonúria e Hipotireoidismo Congênito (BRASIL, 2002).

Posteriormente, o Ministério da Saúde formulou, por meio da Portaria GM/MS nº 822, de 6 de junho de 2001, o Programa Nacional de Triagem Neonatal. Dentre os objetivos do programa, destacou-se a ampliação de patologias triadas pelo “teste do pezinho” (Fenilcetonúria, Hipotireoidismo Congênito, Anemia Falciforme e outras Hemoglobinopatias e Fibrose Cística) e a busca da cobertura de

100,0% dos nascidos vivos, além da prevenção e da redução da morbimortalidade provocada pelas patologias triadas (BRASIL, 2002).

Em 5 de junho de 2002, por meio da portaria do Ministério da Saúde MS/GM nº 1.060 foi instituída a Política Nacional de Saúde da Pessoa com Deficiência, embasada pela lei nº. 7.853/1989. A política objetiva promover a inclusão das pessoas com deficiência em toda a rede de serviços do SUS. Apresenta como diretrizes a promoção da qualidade de vida, a prevenção de deficiências, a atenção integral à saúde, a melhoria dos mecanismos de informação, a capacitação de recursos humanos e a organização e funcionamento dos serviços (BRASIL, 2010).

No ano 2009, o Ministério da Saúde instituiu a portaria nº. 81, sobre a Política Nacional de Atenção Integral em Genética Clínica (PNAIGC) no âmbito do SUS. A política foi criada para organizar o atendimento às doenças genéticas, raras ou não, com a realização de acompanhamento especializado multidisciplinar e de procedimentos de maior complexidade. A PNAIGC foi criada com o envolvimento da atenção especializada em genética clínica e da atenção primária em saúde (APS). A política busca identificar e acompanhar as famílias com problemas relacionados a anomalias congênitas e doenças genéticas pelas equipes da APS (BRASIL, 2009).

Um outro importante progresso para as doenças raras deu-se com a promulgação da portaria nº. 199/2014, que instituiu a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras (BRASIL, 2014). Tal política está organizada no formato de Rede de Atendimento para Diagnóstico e Tratamento de Doenças Raras e com abrangência transversal com as demais redes temáticas prioritárias, em especial a Rede de Atenção às Pessoas com Doenças Crônicas, a Rede de Atenção à Pessoa com Deficiência, a Rede de Urgência e Emergência, a Rede de Atenção Psicossocial e a Rede Cegonha e Triagem Neonatal.

A Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no SUS tem o intuito de organizar uma rede de cuidados por meio das equipes de serviço de referência, compostas por geneticista, neurologista, pediatra ou clínico-geral, psicólogo, nutricionista e assistente social (BRASIL, 2014). No documento da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras a saúde bucal, bem como o cirurgião-dentista, são negligenciados; demonstrando que o cuidado odontológico não é prioridade das políticas públicas de saúde.

2.1.2 Aspectos clínicos das doenças raras

A grande maioria das doenças raras é de doenças degenerativas, crônicas e progressivas, além de potencialmente levarem o indivíduo à morte. Cerca de 75,0% delas afetam crianças e 30,0% dos indivíduos com doenças raras morrem antes de completarem cinco anos de idade, evidenciando a gravidade, o poder mutilador e o alto grau de mortalidade de muitas dessas doenças (DENIS *et al*., 2009; EURORDIS, 2017; ORPHANET, 2017).

Além de afetarem a expectativa de vida, as doenças raras influenciam sobre a qualidade de vida dos indivíduos afetados, manifestando diminuição ou perda de capacidades sensoriais, físicas e mentais, desconforto, dor exagerada e alto grau de dependência. Tais deficiências são aptas a afetar o potencial de educação, o ganho de capacidades motoras e a autonomia desses indivíduos (MOLINA-GARCÍA *et al*., 2016; SCHIEPPATI *et al*., 2008; SJÖGREEN *et al*., 2015; WIEST e BALBINOTTO-NETO, 2014).

Há uma grande diversidade de sinais e sintomas que variam conforme a etiologia da doença, e de indivíduo para indivíduo sob a mesma condição. Para muitas doenças raras, os sintomas são percebidos ao nascimento ou ainda na infância. Comumente, indivíduos com doenças raras apresentam alterações no sistema nervoso ou musculoesquelético, havendo comprometimento cognitivo, distúrbios neuropsicomotores e malformações craniofaciais (ORPHANET, 2010; SJÖGREEN *et al*., 2015).

Em um estudo desenvolvido na Suécia com 1.703 indivíduos atendidos durante 10 anos em um centro de referência de tratamento odontológico para pessoas com doenças raras foram contabilizadas 169 doenças raras. Os resultados mostraram que 40,0% dos indivíduos pesquisados apresentavam problemas moderados ou severos durante o tratamento odontológico. Quando comparados ao grupo sem doenças raras, o grupo com doenças raras apresentava maior dificuldade de higiene bucal. Não foi encontrada diferença estatística significativa quanto à prevalência de cárie entre os grupos. A prevalência de mordida aberta anterior, face alongada e palato ogival foi maior no grupo de indivíduos com doenças raras em relação ao grupo de comparação (SJÖGREEN *et al*., 2015).

Molina-Garcia *et al*. (2016) realizaram uma revisão sistemática com oito estudos para avaliar o estado de saúde bucal de indivíduos com doenças raras.

Foram incluídas seis doenças raras (Hipogamaglobulinemia, Síndrome de Rett, Síndome de Marfan, Síndrome de Prader-Willi, Fibrose Cística e Síndrome de Cri du Chat). Os autores mostraram que, quando comparados a grupos sem doenças raras, os indivíduos com as doenças em questão foram identificados com maior prevalência de hipoplasia de esmalte, bruxismo, mordida aberta anterior, palato atrésico, macroglossia e respiração bucal.

2.1.3 Mucopolissacaridoses (MPS)

2.1.3.1 Etiologia das MPS

As MPS são doenças genéticas raras causadas pela deficiência de certas enzimas lisossômicas que catalisam os glicosaminoglicanos (GAG) (LAKHOTIA *et al*., 2004; MUENZER, 2011). O acúmulo de GAG no interior das células desregula as funções celulares, com isso há um comprometimento progressivo dos sistemas fisiológicos dos indivíduos afetados (GIUGLIANI *et al*., 2010).

Com exceção da MPS tipo II, as MPS são herdadas de forma autossômica recessiva e afetam os indivíduos dos sexos masculino e feminino igualmente (CÍMAZ e LA TORRE, 2014). A MPS II é um transtorno recessivo ligado ao X que afeta principalmente pacientes do sexo masculino, mas são relatados casos raros de indivíduos do sexo feminino com MPS II (TUSCHL *et al*., 2005; SCHULZE-FRENKING *et al*., 2011).

2.1.3.2 Epidemiologia das MPS

O primeiro relato de MPS ocorreu em 1917, pelo Dr. Charles Hunter. Esse relato abordava o estado clínico de duas crianças com MPS tipo II (Síndrome de Hunter). As crianças, em especial, apresentavam face atípicas e displasia óssea (HUNTER, 1917)

Estima-se que a incidência global das MPS seja de 1:25.000 para 1:52.000 nascidos vivos (KHAN *et al*., 2017; LAMPE *et al*., 2013; MARTINS *et al*., 2009; TURRA e SCHWARTZ, 2009). Os tipos de MPS mais comuns são a MPS-I e

a MPS-II (GIUGLIANI *et al*., 2012). No Brasil foram identificados 1069 indivíduos com MPS entre 2004 e 2013 (FEDERHEN *et al*., 2015).

2.1.3.3 Classificação das MPS

Atualmente são descritos setes tipos de MPS associadas à deficiência de diferentes enzimas lisossomais (CIMAZ e LA TORRE, 2014; CROSS e HARE, 2013; LAMPE *et al*., 2013; TURRA e SCHWARTZ, 2009; WRAITH, 2013).

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

É causada pela deficiência da enzima α-L-iduronidase, que gera o acúmulo de heparan sulfato e dermatan sulfato no interior das células. Esse tipo de MPS é dividido em três subtipos: MPS-IH (Síndrome de Hurler); MPS-IH/S (Síndrome de Hurler-Schele) e MPS-IS (Síndrome de Schele) (CIMAZ e LA TORRE, 2014; WRAITH, 2013).

A MPS-IH apresenta o fenótipo mais severo da doença, podendo haver atrasos de desenvolvimento e retardo mental. A MPS-IH/S apresenta um fenótipo intermediário que geralmente inclui dificuldade de aprendizagem leve. Já a MPS-IS possui o fenótipo mais brando, podendo os indivíduos afetados sobreviverem bem até a idade adulta (SUAREZ-GUERRERO *et al*., 2016; VIEIRA *et al*., 2008; WRAITH, 2013).

De forma geral, a MPS-I é diagnosticada até o final do primeiro ano de vida, quando se percebe a presença das fáceis atípicas. Os indivíduos afetados são de baixa estatura, devido à presença de displasia esquelética. É comum apresentarem hérnia umbilical e inguinal, hepatoesplenomegalia, doença cardíaca e severa apneia do sono. A rigidez das articulações, alterações da córnea e da retina também são sinais clínicos comuns (SUAREZ-GUERRERO *et al*., 2016; VIEIRA *et al*., 2008; WRAITH, 2013).

MPS-II (Síndrome de Hunter)

Caracterizada pela deficiência da enzima Iduronato-sulfatase e resulta em um amplo espectro de deficiências cognitivas e físicas. Apresenta-se quase que exclusivamente em homens, uma vez que, afeta o cromossomo X. A MPS II é dividida em MPS-IIA e MPS-IIB (CIMAZ e LA TORRE, 2014; MARTIN *et al*., 2008; MORISHITA e PETTY, 2011; WRAITH, 2013).

Na MPS-IIA, os sinais e sintomas aparecem logo nos primeiros dias de vida. Geralmente, os indivíduos com MPS-IIA manifestam transtorno cognitivo progressivo, hiperatividade e agressividade. Nos indivíduos com MPS-IIB, as manifestações da doença aparecem por volta dos quatro anos de vida e não há comprometimento neurológico. Via de regra, indivíduos com MPS-II apresentam malformações ósseas, déficits de crescimento, fáceis grosseiras, mãos em forma de garra, hérnias umbilicais e inguinais, doença valvar cardíaca e problemas respiratórios. Com o passar dos anos, tornam-se presentes mielopatia cervical, apneia do sono e doença progressiva do quadril (CIMAZ e LA TORRE, 2014; MARTIN *et al*., 2008, MORISHITA e PETTY, 2011; WRAITH, 2013).

MPS-III (Síndrome de Sanfilippo)

A MPS-III, também relatada como Síndrome de Sanfilippo, é um grupo de desordens clinicamente semelhantes, mas bioquimicamente heterogêneas. Há quatro subtipos reconhecidos de MPS-III, todos associados a incapacidade de catabolizar heparan sulfato. O que difere esses quatros subtipos é o tipo de enzima deficiente, que são: Heparan N-sulfatase (III-A), α-N-acetil-glicosaminidase (III-B), acetil-CoA-α-glicosamina acetiltransferase (III-C) e N-acetil-glicosamina-6-sulfatase (III-D) (ANDRADE *et al*., 2015; CIMAZ e LA TORRE, 2014; GILKES e HELDERMON, 2014; WRAITH, 2013).

A principal característica do MPS-III é o envolvimento do sistema nervoso central (SNC) muito grave e de forma progressiva, provocando perturbações comportamentais, como hiperatividade e agressividade. Indivíduos com MPS III, apresentam convulsões, disfagia e apneia do sono. Devido à característica progressiva, comumente na segunda ou na terceira década de vida os indivíduos

apresentam demência e vivem em estado vegetativo (ANDRADE *et al*., 2015; GILKES e HELDERMON, 2014; WRAITH, 2013).

De todas os tipos MPS, a MPS-III é a que produz anormalidades físicas mais leves. Geralmente, há um aumento excessivo de pelos, presença de problemas cardíacos, respiratórios e auditivos, hepatoesplenomegalia, hérnia umbilical e inguinal. (ANDRADE *et al*., 2015; CROSS e HARE, 2013; MORISHITA e PETTY, 2011; WRAITH, 2013).

MPS-IV (Síndrome de Morquio)

A Síndrome de Morquio, ou MPS tipo IV, é subdividida em MPS-IVA e MPS-IVB. Quanto à MPS-IVA, é causada pela deficiência da enzima galactose 6-sulfatase e é considerada a forma mais grave e frequente da doença. Já a MPS-IVB é ocasionada pela deficiência da enzima β-galactosidase, havendo manifestações clínicas e fenótipos mais brandos (WRAITH, 2013; SUAREZ-GUERRERO *et al*., 2016).

De forma geral, nos indivíduos com MPS IV não há acometimento do SNC. As manifestações clínicas são dominadas pela anomalia óssea grave, resultando em extrema baixa estatura. Também há a presença de problemas cardíacos e respiratórios, opacificação da córnea, hirpemobilidade articular, fácies grosseiras e atípicas, hepatoesplenomegalia, hérnias umbilicais e inguinais (CIMAZ e LA TORRE, 2014; WRAITH, 2013). A displasia do processo odontoíde é comum, e na ausência de tratamento, complicações podem levar à mielopatia cervical crônica (LIPSON, 1977).

MPS-VI (Síndrome de Maroteux-Lamy)

A MPS-VI ou Síndrome de Maroteux-Lamy é causada pela deficiência da enzima galactosamina-4-sulfatase. A deficiência de produção dessa enzima leva ao acúmulo de dermantan sulfato no interior das células acarretando sinais e sintomas diversificados (CIMAZ e LA TORRE, 2014; WRAITH, 2013).

Os indivíduos diagnosticados com MPS tipo VI apresentam, variação dos sinais e sintomas, a depender da quantidade de dermatan sulfato intracelular. Na manifestação mais grave da doença, o fenótipo clínico é semelhante à Síndrome de Hunter (MPS-IH). Mas, de forma geral, os indivíduos com MPS-VI possuem opacificação da córnea, problemas de visão, disostoses múltiplas, baixa estatura, mieolopatia cervical, características faciais atípicas, síndrome do túnel do carpo, problemas cardíacos e pulmonares, além de hérnia umbilical e inguinal. O desenvolvimento cognitivo geralmente é normal. A macrocefalia pode ocorrer, embora seja pouco comum (CIMAZ e LA TORRE, 2014; LAKHOTIA *et al*., 2004; SUAREZ-GUERRERO *et al*., 2016; WRAITH, 2013).

MPS VII (Síndrome de Sly)

A MPS-VII, ou Síndrome de Sly, é causada pela deficiência da enzima β-glicuronidase, o que provoca o acúmulo de heparan, dermatan e sulfato de condroitina no interior das células. A hidropisia fetal é uma manifestação clínica comum, podendo causar o óbito do feto. Quando sobrevivem, os indivíduos podem apresentar disostose múltipla, síndrome do túnel do carpo, problemas cardíacos, hérnia umbilical e inguinal, fáceis grosseira e baixa estatura.

O fenótipo mais grave da doença é semelhante à MPS-IH (Síndrome de Hunter), podendo haver também hipertensão arterial secundária, hipoplasia odontóide, além de infiltrações das vias aéreas anteriores e nas meninges (SUAREZ-GUERRERO *et al*., 2016; NAMPOOTHIRI *et al*., 2008).

MPS IX (Síndrome de Natowicz)

A MPS IX, ou Síndrome de Natowicz, é causada pelo acúmulo de ácido hialurônico nas células, devido à deficiência da enzima hialuronidase. Esse tipo de MPS é o mais raro (NATOWICZ *et al*., 1996; SUAREZ-GUERRERO *et al*., 2016).

Com relação às manifestações clínicas, os indivíduos apresentam baixa estatura, otite média e formação de massas nodulares próximo às articulações.

Também são frequentes alterações faciais, presença de úvula bífida e fenda palatina (SUAREZ-GUERRERO *et al*., 2016).

2.1.3.4 Aspectos clínicos e manifestações bucais das MPS

As características clínicas e a gravidade dos sintomas variam entre os sete tipos MPS, mas o envolvimento músculo-esquelético é uma característica comum em todos os tipos (MORISHITA e PETTY, 2011). Os indivíduos diagnosticados com MPS frequentemente apresentam histórico de hérnia umbilical e/ou inguinal, displasia esquelética, fácies grosseiras, mobilidade articular reduzida e baixa estatura (CÍMAZ e LA TORRE, 2014; MORISHITA e PETTY, 2011). A presença de respiração bucal nesses indivíduos está associada a presença de um espaço nasofaringe reduzido (FONSECA *et al*., 2014).

Quanto às manifestações bucais, as alterações orofaciais mais observadas nos indivíduos com MPS são: lábios grossos, macroglossia com protrusão de língua e limitações de abertura de boca, interposição lingual, palato atrésico e ogival, defeito de côndilo e encurtamento do ramo da mandíbula, mordida aberta anterior e mordida cruzada posterior. Além disso, é bastante frequente a higiene bucal deficiente, com presença abundante de cálculo dentário e hipertrofia e sangramento gengival (ANTUNES *et al*., 2013; JAMES *et al*., 2011; PONCIANO *et al*., 2017; TURRA e SCHWART, 2009).

No caso dos dentes, são comuns anomalias dentárias, defeitos de desenvolvimento de esmalte (DDE), alterações de anatomia/posicionamento dentário, impactação dentária, atraso de erupção, agenesias, hipercementose, taurodontismo e cárie dentária (ANTUNES *et al*., 2013; CARNEIRO *et al*., 2017; JAMES *et al*., 2011; PONCIANO *et al*., 2017; RIBEIRO *et al*., 2015; SARMENTO *et al.*, 2015; TURRA e SCHWART, 2009).

2.1.4 Osteogênese Imperfeita (OI)

2.1.4.1 Etiologia da OI

A OI é uma doença rara, hereditária e heterogênea. É causada por uma alteração genética na produção de tecido conjuntivo. De forma geral é autossômica dominante, podendo ser autossômica recessiva em alguns casos (HUBER, 2007; SILLENCE et al., 1979).

Mutações no gene COL1A1 ou COL1A2, na maioria das vezes, são responsáveis pelas alterações na síntese de colágeno tipo I, causando assim a OI. Consequentemente, todos os tecidos compostos de colágeno podem ser afetados, a exemplo, dos ossos, da córnea, da esclera, da dentina e dos tendões (HUBER, 2007; SILLENCE *et al*., 1979).

2.1.4.2 Epidemiologia da OI

A incidência mundial de OI é estimada entre 1:15.000 e 20.000 nascidos vivos. A prevalência e a incidência dos tipos de OI são diferentes entre si. A OI tipo I e tipo IV são as mais comuns, representando mais da metade de todos os casos de OI (ALHARBI, 2015; ASSOCIAÇÃO PORTUGUESA DE OSTEOGÉNESE IMPERFEITA, 2018*;* HUBER, 2007; SANTILI *et al*., 2005).

No Brasil, não existem dados oficiais sobre a distribuição da doença na população. No entanto, de acordo com a Associação Brasileira de Osteogênese Imperfeita (ABOI), estima-se que são cerca de 19 mil indivíduos com OI no país (ABOI, 2018).

2.1.4.3 Classificação da OI

Baseado no fenótipo e genótipo, a OI é classificada em quatro tipos. De acordo com Sillence *et al*. (1979) os quatro tipos de OI são: tipo I (leve); tipo II (letal); tipo III (grave); e tipo IV (moderado).

OI tipo I

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

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

OI tipo II

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

Grande parte dos recém-nascidos com OI tipo II vão a óbito nos primeiros dias de vida e muitos são natimortos (BYERS e STEINER, 1992; KHANDANPOUR *et al*., 2012; SILLENCE *et al*., 1979; VAN DIJK e SILLENCE, 2014).

OI tipo III

A OI tipo III não provoca morte neonatal, mas causa extensa fragilidade óssea e deformidade progressiva. A estatura muito baixa, a esclera azul na infância (desaparece gradualmente) e a DI são observadas com frequência.

A presença de cifoescoliose de início precoce e a perda de audição na vida adulta são comuns nos indivíduos com OI tipo III. Complicações cardiopulmonares provocadas pela cifoescoliose são frequentes, podendo reduzir a sobrevida do indivíduo afetado (BYERS e STEINER, 1992; SANTILI *et al*., 2005 VALADARES *et al*., 2014).

OI tipo IV

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

Assim como a OI tipo I, a OI tipo IV também é subdividida de acordo com a presença de DI: OI tipo IV-A (ausência de DI) e OI tipo IV-B (presença de DI) (SAEVES *et al*., 2009).

Com base em análises de genética molecular, e em achados clínicos e radiográficos, a partir de 2006, quatro novos tipos de OI foram identificados e uma nova classificação foi proposta (SILLENCE e VAN DIJK, 2014). Contudo, o Grupo de Nosologia da Sociedade Internacional de Displasias Esqueléticas recomendou manter a classificação de Sillence *et al*. (1979) como a forma universalmente aceita para classificar a gravidade da OI (VALADARES *et al*., 2014).

2.1.4.4 Aspectos clínicos e manifestações bucais da OI

Quanto aos aspectos clínicos da OI, eles variam de acordo com o tipo da doença. No geral, os indivíduos com OI manifestam algumas características em comum, tais como: extrema fragilidade dos ossos, ligamentos e tendões, esclera azulada, problemas de audição e DI (ARPONEN *et al.*, 2014; O' CONNELL e MARINI, 1999).

A DI é a manifestação bucal mais comum da OI, que corresponde a alterações da composição e estrutura da dentina. Ambos os transtornos (OI e DI) podem ocorrer de forma isolada. A DI tipo I está associada à OI e a DI tipo II e tipo III são distúrbios autossômicos dominantes, não associados à OI (ANDERSSON *et al*., 2017; BARRON *et al*., 2008; HUBER, 2007; MALMGREN e NORGREN, 2002; O' CONNELL e MARINI, 1999). A DI é mais prevalente nos indivíduos diagnosticados com OI tipo III e IV, podendo acometer tanto a dentição permanente quanto a dentição decídua (BIRIA *et al*., 2012; HUBER, 2007).

A má oclusão também é muito prevalente na população com OI, sendo bastante comum a mordida cruzada anterior e posterior, a mordida aberta anterior e a má oclusão classe III de Angle (BENDIXEN *et al*., 2018; CHANG *et al.*, 2007; JABBOUR *et al*., 2018; O'CONNELL e MARINI, 1999; RIZKALLAH *et al*., 2013). Também são frequentes casos de agenesia, taurodontismo e impactação de segundos molares permanentes (ANDERSSON *et al*., 2017; MALMGREN e NORGREN, 2002; MALMGREN *et al*., 2017; O'CONNELL e MARINI, 1999;).

2.2 Vulnerabilidade à cárie dentária

Originário das ciências sociais, a utilização do conceito de vulnerabilidade no campo da Saúde Coletiva é relativamente recente, tendo surgido na década de 1990, como possibilidade de interpretação à epidemia da AIDS. O termo vulnerabilidade é comumente empregado para designar suscetibilidades das pessoas a doenças e a agravos de saúde. A aplicabilidade desse conceito na saúde está relacionada à tentativa de superação das práticas preventivas apoiadas no conceito de risco, originário da abordagem epidemiológica. Surgiu também na perspectiva de desconceituar a tendência individualizante da doença, uma vez que,

a epidemia da AIDS era ligada a grupos sociais específicos (AYRES *et al*., 2003; BERTOLOZZI *et al*., 2009; MALAGÓN-OVIEDO e CZERESNIA, 2015; MUÑOZ-SÁNCHEZ e BERTOLOZZI, 2007).

A vulnerabilidade tem como propósito, trazer os elementos abstratos inerentes aos processos de adoecimento, com o intuito de concretizar um objeto de conhecimento mais sólido e particularizado. As investigações conduzidas no marco teórico da vulnerabilidade buscam a universalidade, que é marcada pela multicausalidade. Sendo assim, a vulnerabilidade expressa os potenciais de adoecimento, de não adoecimento e de enfrentamento, relacionados a todo e a cada indivíduo frente aos agravos de saúde (AYRES *et al*., 2003; MALAGÓN-OVIEDO e CZERESNIA, 2015).

Na perspectiva da vulnerabilidade, para a interpretação do processo saúde-doença, considera-se que o risco indica probabilidades e a vulnerabilidade é um indicador de desamparo e de desigualdade social. A definição de risco bastante utilizada nos estudos epidemiológicos, traz a ideia de identificação de pessoas e de características que as colocam sob maiores ou menores chances de exposição aos agravos de saúde, de envolvimento físico, psicológico e/ou social (AYRES *et al*., 2003). Busca-se, assim, produzir um conhecimento objetivo a partir da associação de caráter probabilístico (AYRES *et al*., 2003). A vulnerabilidade antecede ao risco e determina os diferentes riscos de se contaminar, adoecer e falecer (AYRES *et al*., 2003).

A vulnerabilidade a um determinado agravo é determinada por uma série de fatores que são agrupados em três dimensões: individual, social e programáticos (AYRES *et al*., 2003; MALAGÓN-OVIEDO e CZERESNIA, 2015). A dimensão individual considera a capacidade de o indivíduo incorporar o conhecimento e transformar os comportamentos que as tornam suscetíveis ao agravo. Por sua vez, a dimensão social integra a abrangência social do adoecimento, por meio de indicadores que revelem a identidade social da população, tais como: acesso à informação, gastos com serviços sociais, escolarização, bens culturais, e o poder de influenciar decisões políticas etc. Por fim, a dimensão programática são as ações conduzidas pelo poder público, e contempla o acesso aos serviços de saúde, o vínculo, as ações direcionadas para a prevenção e o controle do agravo (AYRES *et al*., 2003; BERTOLOZZI *et al*., 2009).

Assim, a relevância do conhecimento sobre a vulnerabilidade aos agravos de saúde, está na identificação das necessidades de saúde daqueles vulneráveis, e nas implicações que produzem ações de saúde, com o propósito de lhes assegurar maior proteção (NICHIATA et al., 2008). Portanto, ao tratar-se de necessidades de saúde, sob a ótica da vulnerabilidade, são necessários diferentes aportes teóricos-metodológicos para discutir e realmente atender a essas necessidades. Caso contrário, produzirá apenas ações pontuais emergenciais, que não modificam todo o arcabouço da causalidade (ROGERS, 1997).

Tratando-se de saúde bucal, o principal agravo é a cárie dentária, que constitui um problema de saúde pública (COSTA *et al*., 2012). É uma doença crônica provocada pela dissolução dos tecidos dentários mineralizados, provenientes de ácidos produzidos por bactérias ao metabolizarem carboidratos. A cárie dentária provoca dor e, em estágios mais avançados e na ausência de tratamento, pode levar à perda dentária. É, no entanto, uma doença passível de prevenção (MATTEUS, 2010).

A compreensão dessa patologia passou por evoluções, por meio, de contribuições da epidemiologia e das ciências sociais. Inicialmente, a cárie foi discutida na perspectiva biológica (COSTA *et al*., 2012). Com o avanço dos anos a discussão sobre a etiologia da doença cárie foi tomando outras dimensões ao incluir variáveis não biológicas, dando enfoque às questões ambientais e sociopolíticas (COSTA *et al*., 2012; HOLST *et al*., 2001).

As variáveis não biológicas atribuídas à cárie dentária tomaram grande alcance ao longo do século XX, com o reconhecimento da diversidade dos determinantes sociais da saúde desde o menor nível, nos quais operaram os fatores individuais, até os maiores níveis, que expressaram as condições sociais em que vivem as populações (BARATA, 2005). Ao longo dos anos, surgiram novas abordagens teóricas, na tentativa de explicar a complexidade do processo saúde-doença e de compreender os mecanismos por meio dos quais os determinantes sociais de saúde provocaram as iniquidades de saúde (COSTA *et al*., 2012).

Nos anos 90 surgiu a Epidemiologia Multinível, ou Ecoepidemiologia, proposta por Mervyn Susser, um médico epidemiologista com grande influência nas reflexões sobre os determinantes sociais de saúde (SUSSER e SUSSER, 1996). Esta nova teoria apontava para o estudo do comportamento da doença em níveis de sistemas hierárquicos de organização, dentro e além do indivíduo. Nessa nova

perspectiva o questionamento seria a população e não mais o indivíduo, onde as variáveis mais distais interagiam com as possíveis causas de adoecimento (COSTA *et al*., 2012; MALAGÓN-OVIEDO e CZERESNIA, 2015; MATTHEUS, 2010; SUSSER e SUSSER, 1996).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Analisar a chance de cárie dentária em indivíduos com doenças raras.

3.2 Objetivos específicos

Identificar as características individuais dos indivíduos com doenças raras e sem doenças raras.

Identificar a prevalência de cárie dentária nos indivíduos com doenças raras e sem doenças raras.

Discutir uma possível vulnerabilidade à cárie dentária em indivíduos diagnosticados com doenças raras.

4 METODOLOGIA

O presente estudo foi realizado a partir de um banco de dados obtido em 2013 e 2014. A coleta de dados foi conduzida no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG) e no Hospital Infantil João Paulo II, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. Ambos os locais prestam atendimento público pelo SUS.

4.1 Campo de pesquisa

Os indivíduos com MPS foram selecionados no Ambulatório de Erros Inatos Metabolismo do HC-UFMG e no Hospital Infantil João Paulo II (centros de referências para tratamento de MPS em Belo Horizonte). Os indivíduos com OI foram selecionados no setor de Ortopedia do Ambulatório Bias Fortes (centro de referência para tratamento de OI em Belo Horizonte).

Os indivíduos sem doenças raras foram selecionados nos ambulatórios São Vicente de Paula e Bias Fortes do HC-UFMG e no Hospital Infantil João Paulo II.

4.2 Considerações éticas

Conforme a Resolução nº 466 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), de 12 de dezembro de 2012, por se tratar de um estudo envolvendo seres humanos, para realização de estudo foi necessário a aprovação da Diretoria de Ensino, Pesquisa e Extensão (DEPE) do HC-UFMG (ANEXO A) e do Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da UFMG (ANEXO B e ANEXO C).

Os país/responsáveis dos indivíduos previamente selecionados que concordaram em responder o questionário e permitiram a realização do exame clínico dos filhos, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (APÊNDICE A e APÊNDICE B).

4.3 Desenho de estudo

No intuito de investigar a chance de ocorrer cárie dentária na população com doença rara, foi desenvolvido um estudo observacional transversal com um grupo de comparação. O objetivo da inserção um grupo de comparação pareado foi controlar as possíveis variáveis de confusão. A coleta de dados ocorreu por meio do exame bucal dos indivíduos diagnosticados com doença rara (MPS e OI) e sem doença rara. Os pais/responsáveis responderam um questionário estruturado abordando questões relacionadas ao tema de estudo, como dados individuais e comportamentais, história médica e odontológica. Também foram obtidas informações socioeconômicas dos participantes.

4.4 População do estudo

O grupo de estudo foi constituído pelos pais/responsáveis e filhos com MPS e OI que recebiam atendimento médico no Ambulatório de Erros Inatos do Metabolismo do HC-UFMG, no Hospital João Paulo II ou no Ambulatório de Ortopedia do Hospital Bias Fortes, bem como por pais/responsáveis e filhos sem doenças raras atendidos no Ambulatório de Clínica Geral e de Pediatria do Hospital Bias Fortes. O estudo contou com grupo de comparação que viabilizou a análise da relação entre a condição (ter ou não ter doença rara) e o desfecho (cárie dentária). Para cada indivíduo com doença rara foi escolhido um indivíduo no grupo de comparação. Os indivíduos de ambos os grupos foram pareados por idade, sexo e classe econômica.

Por serem um grupo de difícil localização e de seleção, não há registro de sistemas de informação disponíveis que caracterizem a população acometida por MPS e OI. Sendo assim, é difícil obter-se uma amostra representativa de indivíduos com doenças raras na população geral.

Diante dessa situação, foi selecionada uma amostra composta pelo universo de indivíduos com MPS e OI assistidos pelo Ambulatório de Erros Inatos Metabolismo e setor de Ortopedia do Ambulatório Bias Fortes do HC-UFMG e do Hospital Infantil João Paulo II (centros de referências para tratamento de MPS em Belo Horizonte). No momento da coleta de dados, havia 59 indivíduos com MPS e

68 com OI nos arquivos de registro de pacientes dos hospitais em questão. Devido ao grande comprometimento sistêmico, nem todos os indivíduos registrados nos locais puderam participar do estudo. A faixa etária dos pacientes selecionados variava de dois a 27 anos.

Foram considerados os seguintes critérios de inclusão para os participantes:

a) Indivíduos com MPS e seu responsável.
b) Indivíduos com OI e seu responsável.
c) Indivíduo sem MPS, sem OI, sem outra doença rara, sistêmica, sem transtorno de desenvolvimento, sem deficiência mental e/ou física e seu responsável.

4.5 Instrumentos de coleta de dados

4.5.1 Questionário estruturado

O levantamento de dados com os pais/responsáveis foi realizado por meio de um questionário estruturado, partindo-se de questionamentos básicos que serviram para compreensão da realidade desses indivíduos.

O questionário para a pesquisa com os indivíduos com MPS (APÊNDICE C) e com OI (APÊNDICE D) foi composto por questões relacionadas às características individuais e gerais, aos hábitos comportamentais e à história médica e odontológica dos indivíduos com e sem doenças raras.

O instrumento foi aplicado a cada pai/responsável na forma de entrevista, caracterizando o contato face a face entre pesquisador e pesquisado. O instrumento foi adaptado a partir do questionário utilizado por Oliveira *et al*. (2008a; 2008b).

A classificação econômica foi realizada a partir dos critérios da Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP, 2015), que classifica as famílias em A1, B1, B2, C1, C2, D e E. O índice mensura o poder de compra e a situação geral dos domicílios (ANEXO D).

A representação étnico-racial foi avaliada por meio de critérios estabelecidos pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) para cor da pele / raça: branca, preta, amarela, parda e indígena (IBGE, 2013).

4.5.2 Exame clínico odontológico

O exame clínico da cavidade bucal dos indivíduos com doenças raras/sem doenças raras foi realizado após a aplicação dos questionários junto aos pais/responsáveis, numa das salas dos ambulatórios médicos do HC-UFMG e do Hospital João Paulo II. O exame foi realizado sob luz artificial, em maca, cadeira ou cadeira de rodas do paciente. A equipe foi composta pela examinadora e pela anotadora/organizadora.

A examinadora portava todo o equipamento de proteção individual (EPI) necessário. Os instrumentais clínicos, gazes e algodão utilizados durante o exame foram devidamente acondicionados em embalagens de filme plástico (tipo polipropileno-polietileno) e esterilizados pelo método físico (autoclave).

O espelho bucal (Duflex® nº5) e a sonda do Índice Periodontal Comunitário-IPC (Golgran®, São Paulo, SP, Brasil) foram os instrumentos de medida utilizados para o exame clínico. Os resultados do exame clínico foram registrados na ficha de exame do indivíduo com MPS (APÊNDICE E) e com OI (APÊNDICE F).

Quando foi identificada alguma necessidade de tratamento odontológico no participante, o mesmo foi encaminhado para o atendimento odontológico na disciplina de graduação “Atenção odontológica para crianças e adolescentes com deficiência“ da FO-UFMG.

No intuito de verificar a chance de exposição à cárie dentária, foram investigados possíveis fatores associados à cárie dentária: tipo de respiração, problemas oclusais, anomalias dentárias e higiene bucal.

a) <u>Tipo de respiração</u>

O tipo de respiração foi registrado pelo teste de espelho bucal. Um espelho bucal de face dupla foi colocado sob o nariz do paciente. Se o paciente respirasse pela boca (sozinho ou com respiração nasal), o espelho estaria embaçado na parte inferior; se o paciente tivesse apenas respiração nasal, o espelho ficaria embaçado apenas na porção superior (VIG, 1998; OLIVEIRA *et al*., 2008b).

b) Problemas oclusais

Os critérios de diagnóstico oclusal foram considerados com base em Oliveira *et al*. (2008b) e na WHO (2013). Foram registrados dados sobre a relação oclusal anteroposterior e as alterações verticais e/ou transversais de oclusão (sobremordida/*overbite*, sobressaliência/*overjet* e mordida cruzada posterior).. Aqueles indivíduos diagnosticados com pelo menos um caso de protrusão, ausência de *overjet*, mordida cruzada posterior/anterior, mordida profunda, mordida aberta anterior e/ou mordida em topo foram classificados como portadores de má oclusão.

c) Anomalias dentárias

Foram registrados dados referentes à presença de anomalias dentárias como dente conóide, agenesias, microdontia, giroversão e outras (OLIVEIRA *et al*., 2008b). Não foi realizado exame radiográfico como exame complementar.

d) Higiene bucal

A análise da higiene bucal foi realizada através do Índice de Higiene Oral Simplificado (IHOS) (GREENE e VERMILLION, 1964; OLIVEIRA *et al*., 2008a; TEIXEIRA *et al*., 2015). Com a ponta da sonda exploradora foram avaliadas a presença de placa e de cálculo na superfície dos dentes 11, 31, 16, 26, 36 e 46.

O resultado final do IHOS é dado a partir da soma dos códigos de cada dente dividida pelo total de dentes examinados. Há um subíndice para placa e outro para cálculo sendo o IHOS a soma dos dois. Os escores de 0 a 1 correspondem a uma higiene satisfatória; de 1,1 a 2 regular; de 2,1 a 3 deficiente e $\geq$ 3,1 foi considerada como uma higiene bucal muito ruim (GREENE e VERMILLION, 1964; OLIVEIRA *et al*., 2008a; TEIXEIRA *et al*., 2015). Quando identificada como “satisfatória” ou “regular”, a higiene bucal foi considerada “adequada” e quando diagnosticada como “deficiente” e “muito ruim” foi classificada como “indaquada”.

e) Cárie dentária

A cárie dentária foi identificada por meio do componente “C” do índice CPOD para dentição permanente e componente “c” do índice ceod para dentição decídua (WHO, 2013), sendo considerado apenas o dente com lesão de cárie cavitada.

4.6 Fase de calibração

Esta fase foi conduzida por meio da calibração teórica e prática. A calibração teórica foi realizada com o uso de figuras/*slides* de cárie dentária, dentes com placa/cálculo dentário, problemas oclusais e anomalias dentárias. Foi realizada para verificação da variabilidade diagnóstica intra-examinadora, com um intervalo de 10 dias entre os dois momentos de avaliação das figuras/*slides*.

O passo seguinte foi a calibração prática, seguindo um padrão-ouro de diagnóstico. Esta fase foi conduzida com um intervalo de 8 dias entre os dois momentos de avaliação. Devido ao número limitado de indivíduos com doenças raras, foram examinados somente indivíduos sem MPS e OI.

No primeiro momento foi realizada a calibração teórica/prática da pesquisadora SAT. A fase prática foi conduzida com 20 pacientes atendidos na Faculdade de Odontologia da UFMG. Foram obtidos valores kappa de 0,72 a 1,00 para as condições pesquisadas.

No segundo momento foi realizada a calibração teórica/prática da pesquisadora TDD. A fase prática foi realizada com 20 escolares do município de Pedro Leopoldo-MG. Foram obtidos valores kappa de 0,76 a 0,98 para as condições pesquisadas.

Após a análise dos dados da fase de calibração, foi realizado o estudo piloto.

4.7 Estudo piloto

O estudo piloto foi realizado com cinco indivíduos com MPS, oito com OI e 12 indivíduos sem doenças raras, bem como os pais/responsáveis.

A coleta de dados foi realizada no HC-UFMG. Essa etapa teve por finalidade avaliar a metodologia e os instrumentos da coleta de dados. Não houve necessidade de mudanças referentes a metodologia do estudo. Sendo assim, os participantes do estudo piloto foram incluídos na amostra final.

4.8 Estudo Principal

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

4.9 Processamento dos dados

Os dados foram armazenados e analisados no *software Statistical Package for Social Science* - SPSS® (versão 21.0). O processamento incluiu codificação, digitação, edição dos dados e análise estatística.

4.9.1 Elenco de variáveis

Variável dependente

A variável dependente utilizada neste estudo foi a cárie dentária (Quadro 1).

Quadro 1- Definição e categorização da variável dependente.

Tipo de variável	Desmembramento da variável	Agrupamento e categorizações
Cárie dentária	Valor obtido pelo componente C do índice CPOD	0: Ausente 1: Presente

Variáveis independentes

A cárie dentária foi associada às variáveis independentes descritas no Quadro 2.

Quadro 2 - Definição e categorização das variáveis independentes.

Tipo de variável	Desmembramento da variável	Agrupamento e categorizações
Idade	Faixa etária	0: 2-12 anos 1: 13-27 anos
Sexo	Sexo	0: Masculino 1: Feminino
Cor da pele	Cor da pele	0: Preta/parda 1: Branca
Classe econômica	Critério de Classificação Econômica Brasil [0: A/B 1: C 2: D/E]	0: Mais favorecida 1: Favorecida 2: Menos favorecida
Escolaridade do responsável	Escolaridade (anos de estudo)	0: < 8 anos de estudo 1: ≥ 8 anos de estudo
Doença rara	Diagnóstico de doença rara (MPS ou OI)	0: Sim 1: Não
Experiência odontológica prévia	Indivíduo já foi ao dentista?	0: Sim 1: Não
Orientação Profissional	Responsável recebeu orientação de algum profissional para levar o filho ao dentista?	0: Sim 1: Não
Tipo de respiração	Modo de respiração	0: Nasal 1: Bucal
Má oclusão	Presença de alguma má oclusão	0: Presente 1: Ausente
Anomalia dentária	Presença de alguma anomalia dentária	0: Presente 1: Ausente
Higiene bucal	Qualidade da higienização dos dentes	0: Adequada 1: Inadequada

4.9.2 Directed Acyclic Graph (DAG)

Previamente a análise dos dados, foi utilizado um *Directed Acyclic Graph* (DAG) para selecionar covariáveis para ajuste estatístico. O DAG é um método gráfico-teórico com representações visuais de pressupostos causais que são cada vez mais utilizados na epidemiologia moderna. O método auxilia na identificação de variáveis de confusão para a relação causal em questão (AKINKUGBE *et al*., 2016).

Com o objetivo de identificar as possíveis variáveis de confusão na associação entre doenças raras e cárie dentária, foram incluídos no modelo teórico

do DAG alguns fatores individuais (dieta, higiene bucal, incapacidade física e mental) (ANDERS e DAVIS, 2010; BRAÚNA *et al*., 2016; PETROVIC *et al*., 2016; SJÖGREEN *et al*., 2015; TEIXEIRA *et al*., 2015), e alguns fatores clínicos (má oclusão, anomalias dentárias e tipo de respiração) (ANDERSSON *et al*., 2017; CHANG e KIM, 2014; FELDENS *et al*., 2015; OLIVEIRA *et al*., 2008b). Também foram incluídas variáveis relacionadas a fatores contextuais e coletivos (experiência odontológica anterior, orientação de outro profissional para levar o filho ao dentista, acesso a serviços odontológicos, políticas públicas de saúde bucal, plano de saúde e experiência do cirurgião dentista) (BRAÚNA *et al*., 2016; CARNEIRO *et al*., 2017; LIU *et al*., 2014; OLIVEIRA *et al*., 2008a; SOHN *et al*., 2007).

Com base no modelo descrito, não houve fatores de confusão na associação entre doenças raras e cárie dentária. Os indivíduos foram pareados por idade, sexo e classe econômica. Essas variáveis, portanto, não entraram na construção do DAG (Figura 1).

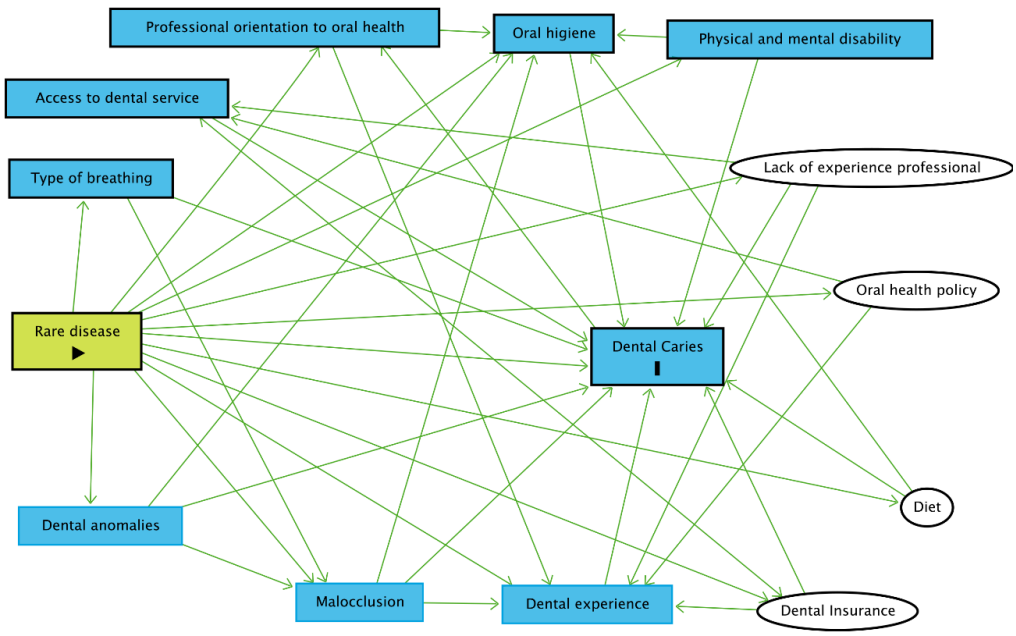

Figura 1- *Directed Acyclic Graphs* (DAG)

* Variáveis circuladas não foram coletadas.

4.9.3 Análise estatística

Após a análise descritiva dos dados, foi realizada a análise bivariada. O teste Qui-Quadrado foi utilizado para determinar a associação entre a variável dependente (cárie dentária) e as demais variáveis. Foi considerada uma significância de $p < 0,05$.

A análise multivariada foi realizada para identificar a associação independente de cada variável estudada. Para isso foi utilizada a regressão logística múltipla. As variáveis independentes foram inseridas no modelo multivariado conforme sua significância estatística. Todos os resultados da análise bivariada que apresentaram valores “p” $\leq 0,25$ foram incluídos.

5 RESULTADOS, DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

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

ARTIGO

Assessing a possible vulnerability to dental caries in individuals with rare diseases

Artigo submetido ao periódico *Orphanet Journal of Rare Diseases*.
(Qualis - Odontologia (A1) / Fator de Impacto 3,47) (Anexo E)

ABSTRACT

Background: Individuals with rare diseases usually have physical limitations and orofacial changes that impact their oral health. The aim of this study was to analyze a possible vulnerability to dental caries in individuals with rare diseases.

Methods: A paired cross-sectional study was carried out with a sample of 140 individuals [70 with rare diseases -Mucopolysaccharidosis (n=29)/Osteogenesis Imperfecta (n=41)- and 70 without rare diseases] and their parents/caregivers. They were selected in two reference hospitals specialized in rare diseases in the city of Belo Horizonte, Brazil. Individuals with and without rare diseases were examined on breathing type, malocclusion, dental anomaly, oral hygiene and dental caries. Their parents/caregivers also answered a structured questionnaire about the child (individual/behavioral characteristics and medical/dental history). Univariate and bivariate (chi-square test) and multiple logistic regression was performed for the dependent variable (dental caries) (α=5%). The Research Ethics Committee of the Federal University of Minas Gerais approved this study.

Results: The mean age of the subjects examined was 10.34 years (±6.55) and the median was 9.50 years. Individuals with inadequate oral hygiene were 4.57 times more likely to have dental caries (CI: 2.03-10.16, 95%) and individuals with rare diseases were 2.91 times more likely to have dental caries (CI: 1.38-6.18, 95%).

Conclusion: Individuals with inadequate oral hygiene and individuals with rare diseases had a greater chance to belong to the group with dental caries. Therefore individuals with rare diseases can be considered a group vulnerable to dental caries.

Keywords: Rare diseases. Genetic diseases. Disabled persons. Oral health. Dental caries.

BACKGROUND

The World Health Organization (WHO) define rare diseases as all diseases that have a prevalence of less than 65 cases per 100.000 inhabitants [WHO, 2013a]. Currently are described a quantitative of 5.000 to 8.000 rare diseases worldwide, most of them with genetic etiology [WHO, 2013a]. There is no official data on the prevalence of rare disease in the world, but it is estimated that there are approximately 400 million people, of which 30 million in Europe and 25 million in the United States [WHO, 2013a]. In the absence of official data in Brazil, it is suggested that in Brazil there are approximately 13 million individuals with some rare disease [Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa, 2018].

Rare diseases are characterized as being debilitating and chronically degenerative, requiring continuous medical follow-up. Generally, these individuals have their physical, mental, sensorial and behavioral capacities affected, which can compromise their autonomy, to perform daily activities [Raluy-Callado et al., 2013; Toupenay et al., 2013; Molina-Garcia et al., 2016; Slade et al., 2018; Vanz et al., 2018].

Mucopolysaccharidoses (MPS) and Osteogenesis Imperfecta (OI) are two rare genetic diseases that cause various changes in the overall health of the affected individuals. Some oral manifestations, such as malocclusions and dental anomalies, are common in this population. The presence of theses dental alterations can make oral hygiene more difficult to be performed effectively [Scarpa et al., 2011; Rizkallah et al., 2013; Ribeiro et al., 2015; Sjögreen et al., 2015; Tosi et al., 2015; Hendriksz et al., 2016; Molina-Garcia et al., 2016]. Moreover, previous studies have suggested that access to dental services is more difficult for individuals with special needs [Oliveira et al., 2008a; Anders & Davis, 2010; Liu et al., 2014; Tosi et al., 2015; Braúna et al., 2016; Carneiro et al., 2017].

Difficulty of oral hygiene due to the limitations imposed by disease and lack of information of parents or caregivers about the importance of oral health care can put

individuals with special needs in a vulnerable position to dental caries [Oliveira et al., 2008a; Anders & Davis, 2010; Scarpa et al., 2011; Liu et al., 2014; Sjögreen et al., 2015; Teixeira et al., 2015; Braúna et al., 2016; Carneiro et al., 2017].

The concept of vulnerability in health is based on the understanding of individuals' susceptibilities to illness [Mattheus, 2010; Scarpa et al., 2011; Malagón-Oviedo & Czeresnia, 2015]. Illness is considered to be a set of individual, collective and contextual factors. This concept seeks also investigate the potential for coping with health problems, in order to promote strategies for health care actions [Oliveira et al., 2008a; Malagón-Oviedo & Czeresnia, 2015].

The vulnerability in this study will be approached from the perspective of the expanded concept of health, seeking the more complex factors of biopsychosocial frailty that expose individuals with rare diseases to dental caries. Vulnerability exploitation provides a more integrated means of assessing dental care needs, taking into account the abstract and subjective elements associated with the process of becoming ill [Mattheus, 2010; Malagón-Oviedo & Czeresnia, 2015; Molina-Garcia et al., 2016)].

Therefore, the aim of this study was to analyze a possible vulnerability to dental caries in individuals with rare diseases.

METHODS

A paired cross-sectional study was carried out with a sample of 140 individuals (70 with rare diseases and 70 without rare diseases), between two and 27 years of age and their parents/caregivers. It was a convenience sample of two rare diseases: MPS (n= 29) and OI (n=41).

Individuals with rare diseases were selected in two public hospitals of Belo Horizonte, Brazil. The hospitals are reference centers for the treatment of these two rare

diseases. Individuals without rare diseases were selected in an outpatient clinic from the same two hospitals. All hospitals belong to the public health system of Belo Horizonte.

The statistical software PS Sample Size & Power (Power and Sample size Calculation, version 3.0, Nashville, TN, EUA) was used to calculate the power of the test. Considering the data obtained, the probability of exposure dental caries among controls was 34.3% and the correlation coefficient for exposure between matched cases and controls was 0.5. The odds ratio for dental caries in rare diseases individuals compared to control group was 4.1. So the power of the test was 100%, with type I error set at 0.05.

Data Collection

Data was carried out through oral clinical examination of individuals with rare diseases and without rare diseases and parents/caregivers answered a structured questionnaire about the sociodemographic and behavioral aspects of their children, based on Oliveira et al. (2008a; 2008b).

The type of rare disease was identified by the patient's medical record. Economic status was based on the Brazilian Economic Classification Criteria (ABEP), which classifies families in A1, B1, B2, C1, C2, D and E. It is an index that provides the purchasing power and general situation of the households. Classes were categorized into more favorable (A1, B1 and B2), favorable (C1, C2), and less favorable (D and E) [ABEP, 2015]. Ethnic categorization was evaluated using criteria established by the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE) for skin color: white, black, brown or yellow [IBGE, 2013].

For the clinical examination were used an oral mirror (Duflex® nº5) and a community periodontal index probe (Golgran®, São Paulo, SP, Brazil). The examination was performed by two researchers. It was performed with the patient sitting in a chair under artificial illumination (Petzl Zoom head lamp®, Petzl America, Clearfield, UT, USA). The examiner

used appropriate personal protection equipment to avoid cross infection. Radiography was not used.

Breathing type was registered by the oral mirror test. A double-faced oral mirror was placed under the patient's nose. If the patient was a mouth breather (either alone or with nasal breathing), the mirror would be fogged on the lower portion; if the patient had only nasal breathing, the mirror would be fogged only on the upper portion [Vig et al., 1998; Oliveira et al., 2008b].

The presence of malocclusion was identified according to the following criteria: presence of overjet (increased / protrusion, anterior crossbite, absent), overbite (increased / deep bite, anterior open bite, absent, top) and posterior crossbite. The presence of dental anomalies was recorded (conical teeth, agenesis, microdontia, tooth rotation and others). Because the examination was clinical only, agenesis was identified as a possible diagnosis. The diagnostic criteria of malocclusion and dental anomalies were recorded according to the study of Oliveira et al. (2008b) and WHO (2013b).

The Simplified Oral Hygiene Index (OHI-S) was used to evaluate oral hygiene based on the following form: 0 (Absence of dental plaque/ dental calculus)/ 1 (Little dental plaque/ dental calculus, less than 1/3 of dental surface covered); 3 (Dental plaque/ dental calculus covering more than 2/3 of dental surface). The plaque and dental calculus were evaluated separately [Greene et al., 1964; Oliveira et al., 2008a; Teixeira et al., 2015]. The final result of the OHI-S was obtained from the sum of the codes divided by the total number of teeth examined, classified in: 0 to 1 (Satisfactory); 1.1 to 2 (Regular); 2.1 to 3 (Deficient); $\geq$3.1 (Poor). The classification was dichotomized in adequate (satisfactory or regular) and inadequate (deficient or poor).

Dental caries was assessed according the WHO diagnostic criteria [WHO, 2013b]. The number of decayed (presence of cavitated lesion) was record for primary and permanent teeth.

Calibration process

The calibration was carried out prior to the main study, and was divided in theoretical and practical phases. First, the theoretical calibration was carried out through images of malocclusions, dental anomalies, oral hygiene and dental caries. The next step was the practical calibration of the examiners, following a diagnostic gold standard. Calibration was performed in one of the hospitals selected for the main study. Due to the limited number of individuals with MPS and OI, just individuals without rare diseases were examined for the calibration process (n=40). These individuals were not included in the final sample. The Kappa test results were very good, with scores between 0.76 and 0.98 for all conditions examined.

Pilot study

It was carried out after the calibration process, and 10 individuals with rare diseases and their respective parents/caregivers participated in this phase. Data collection was performed in previously selected public hospitals. The pilot study indicated that no changes to the methodology were required. This way, participants in the pilot study were included in the final study sample.

Directed acyclic graph

Prior to the data analysis, a directed acyclic graph (DAG) was used to select covariates for statistical adjustment. It is a graph-theoretic method with visual representations of causal assumptions that are increasingly used in modern epidemiology. They help to identify the presence of confounding for the causal question at hand [Akinkugbe et al., 2016].

With an aim to identify possible confounding variables in association between rare diseases and dental caries, it was included in the DAG theoretical model some individual

factors (diet, oral hygiene, physical and mental disability) [Anders & Davis, 2010; Sjögreen et al., 2015; Teixeira et al., 2015; Braúna et al., 2016; Petrovic et al., 2016], and clinical factors (malocclusion, dental anomalies and breathing type) [Oliveira et al., 2008b; Chang & Kim, 2014; Feldens et al., 2015; Andersson et al., 2017]. It was also included variables related to contextual and collective factors (previous dental experience, professionals advising to consult with a dentist, access to dental services, oral health policies, lack of experienced professional and dental insurance) [Oliveira et al., 2008a; Sohn et al., 2007; Liu et al., 2014; Carneiro et al., 2017].

Based on the model outlined, there were no confounding factors in association between rare diseases and dental caries. Individuals were paired by age, sex and economic status, therefore these variables did not enter into the DAG construction (Figure 1).

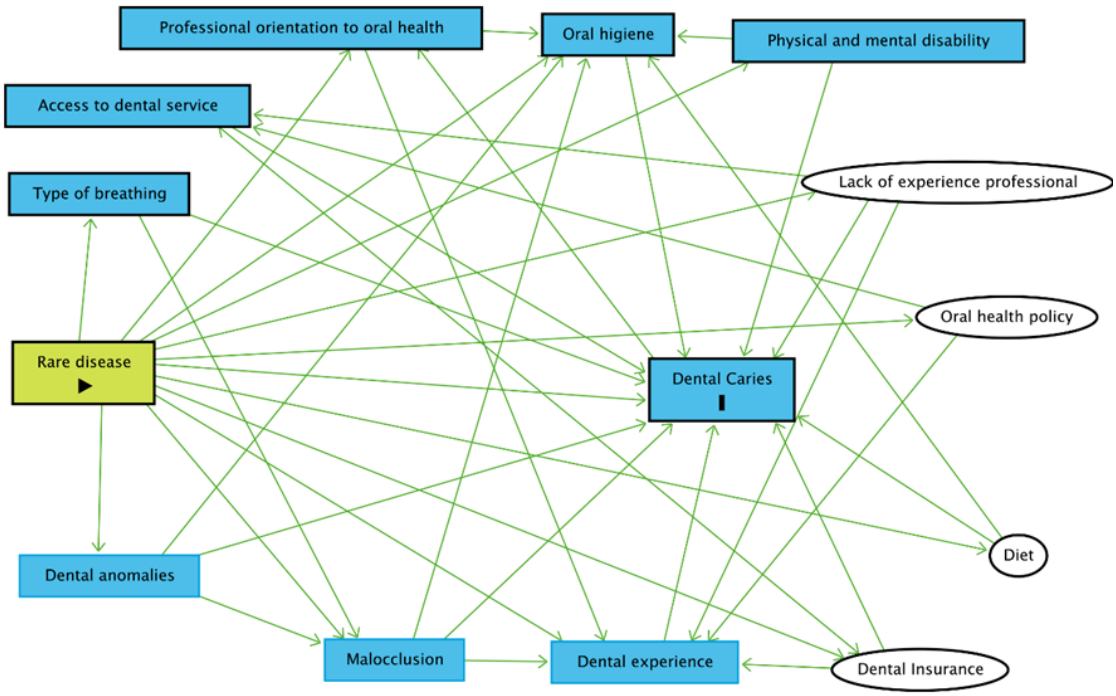

Figure 1- Directed Acyclic Graphs (DAG)

* Circulated variables were not collected

Statistical analysis

Statistical analysis was performed through the Software Package for the Social Sciences (SPSS for Windows, version 21.0, IBM Inc, Amonk, NY, USA). The chi-square test was used to determine the relation between the exposure (dental caries) and the independent variables ($p<0.05$). Multiple logistic regression was performed in order to identify the independent impact of each variable studied. The independent variables were included in the decreasing logistic model in accordance with their statistical significance ($p<0.25$; backward stepwise procedure).

RESULTS

The age of the 140 subjects examined ranged from 2 to 27 years. The mean age was 10.34 years (±6.55) and the median was 9.50 years.

The distribution of 70 individuals with rare diseases is represented in Graph 1.

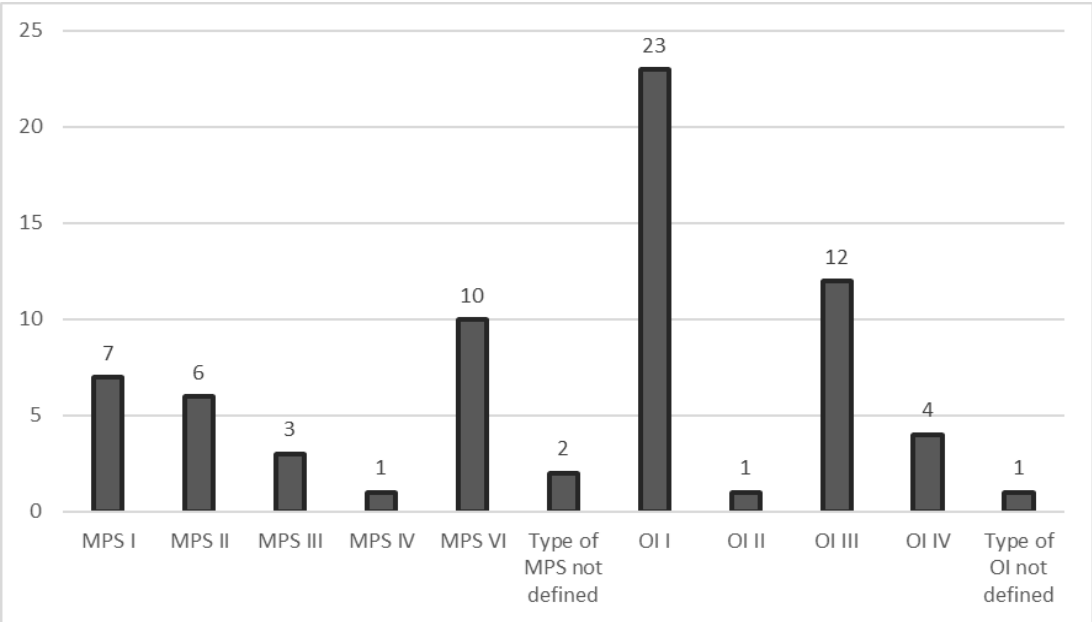

Figure1. Distribution of the sample according the type of rare disease (n = 70).

Table 1 shows that sample homogeneity regarding paired variables sex, age, skin color, parents/caregivers education and economic status.

Table 1- Distribution of the sample of individuals with rare diseases and without rare diseases (n=140).

INDIVIDUAL VARIABLES	GROUP		Total n (100%)	P Value *
	With rare diseases n (%)	Without rare diseases n (%)		
Sex				
Male	42 (49.2)	43 (50.6)	85	1.000
Female	28 (50.9)	27 (49.1)	55	
Age (years)				
2-12	44 (48.4)	47 (51.6)	91	0.723
13-27	26 (53.1)	23 (46.9)	49	
Skin color				
Black / Brown	45 (48.9)	47 (51.1)	92	0.859
White	25 (52.1)	23 (47.9)	48	
Parents/Caregivers education (years)				
≥ 8	44 (46.3)	51 (53.7)	95	0.205
< 8	26 (57.8)	19 (42.2)	45	
Economic status				
Less favorable (D + E)	3 (30.0)	7 (70.0)	10	
Favorable (C)	40 (48.8)	42 (51.2)	82	0.301
Most favorable (A + B)	27 (56.3)	21 (43.8)	48	

* X^2 Test (significance level of 5%)

According table 2, the variables rare disease (p<0.001), dental anomaly (p=0.022) and oral hygiene (p<0.001) were statistically associated with the dental caries.

Table 2- Association between dental caries in individuals with and without rare diseases and independent variables (n=140).

INDEPENDENT VARIABLES	DENTAL CARIES		Total n (100%)	P value*
	Present n (%)	Absent n (%)		
Age (years)				
2-12	46 (50.5)	45 (49.5)	91	0.777
13-27	26 (53.1)	23 (46.9)	49	
Sex				
Male	45 (52.9)	40 (47.1)	85	0.656
Female	27 (49.1)	28 (50.9)	55	
Skin color				
Black / Brown	53 (57.6)	39 (42.4)	92	0.054
White	19 (39.6)	29 (60.4)	48	
Economic status				
Less favored (D + E)	6 (60.0)	4 (40.0)	10	
Favored (C)	44 (53.7)	38 (46.3)	82	0.544
Most favored (A + B)	22 (45.8)	26 (54.2)	48	
Parents/Caregivers education (years)				
< 8	27 (60.0)	18 (40)	45	0.163
≥ 8	45 (47.4)	50 (52.6)	95	
Rare disease				
Present	48 (68.6)	22 (31.4)	70	**<0.001**
Absent	24 (34.3)	46 (65.7)	70	
Previous dental experience				
No	36 (56.3)	28 (43.8)	64	0.295
Yes	36 (47.4)	40 (52.6)	76	
Professionals advising to consult a dentist				
Yes	42 (56.0)	33 (44.0)	75	0.245
No	30 (46.2)	35 (53.8)	65	
Type of breathing				
Oral	17 (58.6)	12 (41.4)	29	0.384
Nasal	55 (49.5)	56 (50.5)	111	
Malocclusion				
Present	52 (52.0)	48 (48.0)	100	0.831
Absent	20 (50.0)	20 (50.0)	40	
Dental anomaly				
Present	25 (67.6)	12 (32.4)	37	**0.022**
Absent	47 (45.6)	56 (54.4)	103	
Oral hygiene				
Inadequate	41 (75.9)	13 (24.1)	54	**<0.001**
Adequate	30 (34.9)	56 (65.1)	86	

*X^2 Test (significance level of 5%) / value in bold: statistical significance (p<0.05)

Table 3 displays the results of the multiple logistic regression analysis. The variables “oral hygiene” and “rare disease” remained in the final model. Individuals with rare diseases had a 2.92 greater chance of belonging to the group diagnosed with dental caries (CI: 1.37-6.17, 95%; p=0.005). Moreover, those individuals identified with inadequate oral hygiene presented a 4.70-fold greater chance of belonging to the group diagnosed with dental caries (CI: 2.13-10.40, 95%; p <0.001).

Table 3. Multiple logistic regression model explaining the dental caries in individuals with and without rare diseases (n=140).

Dependent variable	Independents variables	OR (CI 95%) Crude	OR (CI 95%) Adjusted	P Value
Dental caries	Oral hygiene (Inadequate)	4.57 (2.06-10.16)	**4.70 (2.13-10.40)**	**<0.001**
	Rare disease (Presence)	2.69 (1.21-5.97)	**2.92 (1.38-6.17)**	**0.005**
	Dental anomaly (Presence)	1.27 (0.45-3.17)	1.32 (0.52-3.28)	0.559

OR: odds ratio / CI 95%: confidence interval

DISCUSSION

The study of dental caries in individual with rare diseases from the perspective of vulnerability has a multi-causal approach. This is expected to overcome the analyze that naturalize the factors of the health-disease process and neglect the more complex and causes of the disease [Mattheus, 2010; Malagón-Oviedo & Czeresnia, 2015]. Undoubtedly, the analysis of vulnerability to dental caries is an important point of reflection for formulating measures to ensure greater protection for vulnerable individuals. Otherwise, it will only produce punctual actions of emergency nature, which do not modify all causality.

Limitations imposed by some rare diseases can negatively impact the quality of life of the affected individuals [Scarpa et al., 2011; Raluy-Callado et al., 2013; Toupenay et al., 2013; Tosi et al., 2015; Hendriksz et al., 2016; Molina-Garcia et al., 2016; Slade et al., 2018; Vanz et al., 2018]. The presence of oral diseases exacerbates this situation. Dental caries can cause acute or chronic pain, formation of fistulas and abscesses and tooth loss [Oliveira et al., 2008a; Liu et al., 2014; Braúna et al., 2016]. The consequences of untreated tooth decay can affect different aspects of people's lives, such as daily activities or loss of sleep, speech interference, eating, social relations and self-esteem [Oliveira et al., 2008a; Liu et al., 2014; Teixeira et al., 2015; Braúna et al., 2016].

In the present study, two inherited genetic and rare diseases were analyzed, the MPS and OI. They are assisted by a university hospital that is considered to be a reference center for the treatment of rare diseases. In addition, these two diseases manifest some common

orofacial characteristics, such as the presence of malocclusion, delayed eruption, dental anomalies, agenesis and dental caries [Rizkallah et al., 2013; Ribeiro et al., 2015; Tosi et al., 2015; Molina-Garcia et al., 2016; Andersson et al., 2017; Carneiro et al., 2017].

The present study also showed that individuals with and without rare diseases identified with a poor oral hygiene presented a greater chance of belonging to the group with dental caries. Furthermore, the individuals with rare diseases were more likely to belong to the group with dental caries. The influence of oral hygiene on the prevalence of dental caries has already been widely discussed [Holmes, 2016; Kumar et al., 2016; Stein et al., 2018]. The chance of the individuals with rare diseases presenting dental caries is the result of a set of factors. According to some authors, the are not only individual factors, but also collective and contextual factors, that lead to greater susceptibility to dental caries [Mattheus, 2010; Malagón-Oviedo & Czeresnia, 2015].

A physical limitation or motor difficulties present in a disabled individual can make him dependent to perform his daily activities, such as oral hygiene [Scarpa et al., 2011; Raluy-Callado et al., 2013; Sjögreen et al., 2015; Teixeira et al., 2015]. Parents and caregivers may often have difficulties in this activity, performing improperly, infrequently or even not performing [Anders & Davis, 2010; Sjögreen et al., 2015; Teixeira et al., 2015; Braúna et al., 2016; Molina-Garcia et al., 2016].

Oral problems like malocclusions and dental anomalies present in individuals with OI and MPS can lead to food impaction, accumulation of dental plaque and hamper the dental brushing technique [Anders & Davis, 2010; Sjögreen et al., 2015; Teixeira et al., 2015; Braúna et al., 2016; Molina-Garcia et al., 2016]. Possibly these set of factors influence the difficulty of obtaining adequate oral hygiene, making these individuals more susceptible to dental caries [Chang & Kim, 2014; Feldens et al., 2015; Sjögreen et al., 2015; Teixeira et al., 2015; Braúna et al., 2016].

MPS and OI are associated with some alterations in genes that regulate the enamel and dentin formation of the teeth. So, it is common to observe developmental defects of enamel (DDE) in individuals with MPS and dentinogenesis imperfecta and DDE in individuals with OI [Rizkallah et al., 2013; Ribeiro et al., 2015; Tosi et al., 2015; Andersson et al., 2017; Carneiro et al., 2017]. In both dental alterations, there is a reduction of mineral content of dental tissues, which in interaction with environmental factors can affect the vulnerability to dental caries [Wang et al., 2012; Seow, 2014; Vargas-Ferreira et al., 2015].

Depending on the degree of extension and involvement of the organism, a rare disease can give the affected individual a stressful routine of constant medical appointments, therapies and hospitalizations [Scarpa et al., 2011; Raluy-Callado et al., 2013; Hendriksz et al., 2016; Tosi et al., 2015; Slade et al., 2018]. Therefore, and also for lack of information and guidance, their parents/caregivers end up leaving their children's oral health in a second plan [Oliveira et al., 2008a; Anders & Davis, 2010; Teixeira et al., 2015; Tosi et al., 2015; Carneiro et al., 2017]. This can become a barrier to early and preventive dental care. It is very important that the medical team that cares for the patient with rare disease can advise the parents/guardians to take the patient to the dentist [Oliveira et al., 2008a; Mattheus, 2010; Scarpa et al., 2011; Liu et al., 2014; Teixeira et al., 2015].

Previous studies suggest that the lack of oral health policies and programs targeting this portion of the population, as well as the knowledge and limited experience regarding the peculiarities present in individuals with rare diseases makes many oral health professionals feel uncomfortable and unprepared to serve these individuals [Scarpa et al., 2011; Chang & Kim, 2014; Liu et al., 2014; Sjögreen et al., 2015; Tosi et al., 2015; Hendriksz et al., 2016; Carneiro et al., 2017]. This can input a barrier to individuals with rare diseases to have access to preventive dental care, consequently, increasing the chance of individuals with rare diseases to dental caries.

Some limitations of the present study should be taken in account. First, it is not possible to infer causal relations, since it is a cross-sectional study. The application of questionnaires can lead to memory bias on the part of the interviewees. Also, the presence of a matched control group without rare diseases minimizes a possible influence of these characteristics on the association between the dependent and independent variables. In addition, the authors also used a DAG, which aimed to identify possible confounding factors and explore the influence of individual, collective and contextual factors on vulnerability to dental caries.

Certainly, it is of great importance to reflect on the vulnerability to dental caries in individuals with rare diseases because they are a small part of the general population and don’t have the same visibility in the preventive measures implemented by public health programs. Often the great commitment to general health care can favor the neglect of dental care needs. The lack of referral and orientation of other health professionals can aggravate the state of oral health. Also, they occupy an unfavorable position in access to health services and they are less likely to receive dental care when compared to the general population. This should presumably due limitations presented by some individuals or due to the difficulty of oral health professionals.

The study of vulnerability to dental caries allows theoretical approximations not restricted to individual behavior and biomedical approaches. It is necessary to strengthen integral care for individuals with rare diseases, ensuring access to dental services, through public policies and professional training to serve these users. Professionals who act in the treatment of rare diseases should advise parents and caregivers about the importance of caring for their children's oral health.

CONCLUSION

Individuals with inadequate oral hygiene and individuals with rare diseases had a greater chance to belong to the group with dental caries. Therefore, individuals with rare diseases could be considered a group vulnerable to dental caries.

Abbreviations

OI: Osteogenesis Imperfecta; MPS: Mucopolysaccharidosis; DDE: Developmental Defects of Enamel; DAG: Directed Acyclic Graph.

DECLARATIONS

Acknowledgements

"Not applicable".

Ethical approval and consent to participate

The study was approved by Human Research Ethics Committee of the Federal University of Minas Gerais, Protocols Nos (01480212.4.0000.5149 [MPS] and 03027612.7.000.5149 [OI]), and written informed consent was obtained from all patients.

Availability of data and materials

All data generated and analyzed during this study are included in this published article.

Authors' contributions

HVP, NCRC and MFP were involved in the critical review of the intellectual content, interpretation of the data and the composition of the article. MHNGA, ACBO and CCM took part in the design, data analysis, data interpretation and the composition of the article.

Consent for publication

The patients or their parents/caregivers gave a written consent to publication of their anonymized clinical data.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Funding

This study was supported by the National Council of Scientific and Technological Development (CNPq), the Brazilian Coordination of Higher Education (CAPES), the Minas Gerais State Research Foundation (FAPEMIG) and *Pró-Reitoria de Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais* (PRPq/UFMG).

REFERENCES

1. Akinkugbe AA, Sharma S, Ohrbach R, Slade GD, Poole C. Directed acyclic graphs for oral disease research. J Dent Res. 2016; 95(8):853-9.
2. Anders PL, Davis EL. Oral health of patients with intellectual disabilities: a systematic review. Spec Care Dent. 2010; 30(3):110-7.
3. Andersson K, Dahllöf G, Lindahl K, Kindmark A, Grigelioniene G, Åström E, Malmgren B. Mutations in COL1A1 and COL1A2 and dental aberrations in

children and adolescents with osteogenesis imperfecta - A retrospective cohort study. PLoS One. 2017; 12(5):e0176466.

4. Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP). Critério de Classificação Econômica Brasil. São Paulo, 2015. Available at <http://www.abep.org/codigos-e-guias-da-abep>. [updated May 16, 2018].
5. Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa. "Doenças Raras - A urgência do acesso à saúde". Available at <https://www.interfarma.org.br/public/files/biblioteca/doencas-raras--a-urgencia-do-acesso-a-saude-interfarma.pdf.> [Upddated: Abril 14, 2018].
6. Braúna AP, Abreu MH, Resende VL, Castilho LS. Risk factors for dental caries in children with developmental disabilities. Braz Oral Res. 2016; 30(1):e79.
7. Carneiro NCR, Deps TD, França EC, Valadares ER, Pordeus IA, Borges-Oliveira, AC. Oral health of children and adolescentes with mucopolysaccharidosis and mother's Sense of Coherence. Spec Care Dent. 2017; 37(5):223-229.
8. Chang J, Kim HY. Does caries risk assessment predict the incidence of caries for special needs patients requiring general anesthesia? Acta Odontol Scand. 2014; 72(8):721-8.
9. Feldens CA, Dos Santos Dullius AI, Kramer PF, Scapini A, Busato AL, Vargas-Ferreira F. Impact of malocclusion and dentofacial anomalies on the prevalence and severity of dental caries among adolescents. Angle Orthod. 2015; 85(6):1027-34.
10. Greene JC, Vermilion JR. The simplified oral hygiene index. J Am Dent Assoc. 1964; 56:7-15.
11. Hendriksz CJ, Berger KI, Lampe C, Kircher SG, Orchard PJ, Southall R, Long S, Sande S, Gold JI. Health-related quality of life in mucopolysaccharidosis: looking

beyond biomedical issues. Orphanet J Rare Dis. 2016; 11:119.

12. Holmes RD. Tooth brushing frequency and risk of new carious lesions. Evid Based Dent. 2016; 17(4):98-99.

13. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Características étnico-raciais da população. Rio de Janeiro: IBGE, 2013. <http://portal.mte.gov.br/data/files/8A7C816A316B688101318AB565C54F14/PCERP2008.pdf >. [updated Oct. 29, 2017].

14. Liu Z, Yu D, Luo W, Yang J, Lu J, Gao S, et al. Impact of oral health behaviors on dental caries in children with intellectual disabilities in Guangzhou, China. Int J Environ Res Public Health. 2014; 11(10):11015-27.

15. Malagón-Oviedo RA, Czeresnia D. The concept of vulnerability and its biosocial nature. Interface (Botucatu). 2015; 19(53):237-49. [Portuguese]

16. Mattheus DJ. Vulnerability related to oral health in early childhood: a concept analysis. J Adv Nurs. 2010; 66(9):2116-25.

17. Kumar S, Tadakamadla J, Johnson NW. Effect of toothbrushing frequency on incidence and increment of dental caries: A systematic review and meta-analysis. J Dent Res. 2016; 95(11):1230-6.

18. Molina-García A, Castellanos-Cosano L, Machuca-Portillo G, Posada-de la Paz M. Impact of rare diseases in oral health. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2016; 21(5):e587-94.

19. Oliveira AC, Czeresnia D, Paiva SM, Campos MR, Ferreira EF. Utilization of oral health care for Down syndrome patients. Rev Saúde Pública 2008a; 42(4):693-9. [Portuguese]

20. Oliveira AC, Paiva SM, Campos MR, Czeresnia D. Factors associated with malocclusions in children and adolescents with Down syndrome. Am J Orthod

Dentofacial Orthop. 2008b; 133:489.e1-489.e8.

21. Petrovic BB, Peric TO, Markovic DLJ, Bajkin BB, Petrovic D, Blagojevic DB, Vujkov S. Unmet oral health needs among persons with intellectual disability. Res Dev Disabil. 2016; 59:370-377.
22. Raluy-Callado M, Chen WH, Whiteman DA, Fang J, Wiklund I. The impact of Hunter syndrome (mucopolysaccharidosis type II) on health-related quality of life. Orphanet J Rare Dis. 2013; 8:101.
23. 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. 2015; 52(3):352-8.
24. Rizkallah J, Schwartz S, Rauch F, Glorieux F, Vu DD, Muller K, JM. Evaluation of the severity of malocclusions in children affected by osteogenesis imperfecta with the peer assessment rating and discrepancy indexes. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2013; 143:336-41.
25. Scarpa M, Almássy Z, Beck M, Bodamer O, Bruce IA, De Meirleir L, Guffon N, Guillén-Navarro E, Hensman P, Jones S, Kamin W, Kampmann C, Lampe C, Lavery CA, Teles EL, Link B, Lund AM, Malm G, Pitz S, Rothera M, Stewart C, Tylki-Szymańska A, van der Ploeg A, Walker R, Zeman J, Wraith JE. Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease. Orphanet J Rare Dis. 2011;, 6:72.
26. Seow WK. Developmental defects of enamel and dentine: challenges for basic science research and clinical management. Aust Dent J. 2014; 59(1):143-54.
27. Sjögreen L, Andersson-norinder J, Bratel J. Oral health and oromotor function in rare diseases - a database study. Swed Dent J. 2017; 39(1):23-27.

28. Slade A, Isa F, Kyte D, Pankhurst T, Kerecuk L, Ferguson J, Lipkin G, Calvert M. Patient reported outcome measures in rare diseases: a narrative review. Orphanet J Rare Dis. 2018; 13(1):61.

29. Sohn W, Ismail A, Amaya A, Lepkowski J. Determinants of dental care visits among low-income African-American children. J Am Dent Assoc. 2007 Mar; 138(3):309-18.

30. Stein C, Santos NML Hilgert JB, Hugo FN. Effectiveness of oral health education on oral hygiene and dental caries in schoolchildren: Systematic review and meta-analysis. Community Dent Oral Epidemiol. 2018; 46(1):30-37.

31. Teixeira SA, Santos PCM, Batista AR, Albuquerque BN, Vasconcelos M, Borges-Oliveira AC. Assessment of oral hygiene in mentally disabled children. Rev Odonto Cienc. 2015; 30(3):65-70.

32. Tosi LL, Oetgen ME, Floor MK, Huber MB, Kennelly AM, McCarter RJ, Rak MF, Simmonds BJ, Simpson MD, Tucker CA, McKiernan FE. Initial report of the osteogenesis imperfecta adult natural history initiative. Orphanet J Rare Dis. 2015; 10:146.

33. Toupenay S, Razanamihaja N, Berdal A, Boy-Lefèvre ML. Rare diseases with oral components: care course and quality of life. Community Dent Health. 2013; 30(1):10-4.

34. Vanz AP, van de Sande Lee J, Pinheiro B, Zambrano M, Brizola E, da Rocha NS, Schwartz IVD, de Souza Pires MM, Félix TM. Health-related quality of life of children and adolescents with osteogenesis imperfecta: a cross-sectional study using PedsQL™. BMC Pediatr. 2018; 18(1):95.

35. Vargas-Ferreira F, Salas MM, Nascimento GG, Tarquinio SB, Faggion CM Jr, Peres MA, Thomson WM, Demarco FF. Association between developmental

defects of enamel and dental caries: A systematic review and meta-analysis. J Dent. 2015; 43(6):619-28.

36. Vig KWL. Nasal obstruction and facial growth: the strength of evidence for clinical assumptions. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 1998; 113:603-11.

37. Wang X, Willing MC, Mazazita ML, Wendell S, Warren JJ, Broffitt B, Smith B, Busch T, Lidral AC, Levy SM. Genetic and environmental factors associated with dental caries in children: The Iowa Fluoride Study. Caries Res. 2012; 46(3):177-84.

38. World Health Organization (WHO). Priority Medicines for Europe and the World 2013, 2013a. Available at <http://www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/Ch6_19Rare.pdf> [updated May 16, 2018].

39. World Health Organization (WHO). Oral Health Surveys. Basic methods, 5th ed. Geneva: Word Health Organization, 2013b. Available at <http://apps.who.int/iris/bitstrem/10665/97035/1/9789241548649_eng.pdf?ua=1>. [Upddated: May 16, 2018].

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao considerar-se as diversas características clínicas e sistêmicas dos indivíduos com doenças raras, fica evidente a importância da assistência a esta parcela da população ser realizada por meio de uma abordagem integral e multidisciplinar, sobretudo na infância.

Os profissionais que atuam no cuidado dos indivíduos com doenças raras devem estar cientes e atentos sobre a importância da saúde bucal na qualidade de vida dessa parcela da população. Mesmo que as doenças bucais e alterações dentofaciais possam causar quadros de dor, infecções, problemas mastigatórios, alterações de fala, complicações respiratórias e rejeição social, os cuidados com a saúde bucal ainda são vistos como baixa prioridade, quando comparados aos cuidados médicos e sociais direcionados aos indivíduos com doenças raras. Essa realidade é desanimadora e necessita de mudanças.

O estudo da vulnerabilidade à cárie dentária para indivíduos com doenças raras permitiu aproximações teóricas não restritas ao comportamento individual e à abordagens biomédicas. Os resultados evidenciaram que é necessário fortalecer a atenção integral aos indivíduos com doenças raras, garantindo o acesso aos serviços odontológicos por meio de políticas públicas e pela capacitação profissional para atender essa parcela da população.

As informações acerca das condições bucais dos indivíduos com doenças raras, a efetividade das intervenções planejadas para a melhoria da assistência, bem como do auxílio, cuidado e orientações para os cuidadores, principalmente para as mães dessas crianças, ainda são insuficientes. Um cuidado direto, associado a uma boa interação da equipe de saúde com os pais/responsáveis é primordial na busca e manutenção da saúde para esses indivíduos, buscando deixá-los menos vulneráveis ao adoecimento.

O estudo da saúde bucal dos indivíduos com doenças raras permite aprofundar a compreensão de aspectos a serem considerados no desenvolvimento de políticas de saúde destinados a essa população. O campo das pesquisas com essa população envolve expectativas, valores e significados sobre uma condição ainda hoje marcada por estigmas.

Esse é o ponto de partida para a promoção da saúde para indivíduos com doenças raras, bem como para uma atuação baseada na integralidade do cuidado, viabilizando a prática de uma política mais democrática, adequada e acessível a essas pessoas.

REFERÊNCIAS

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

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

ANDERS, P. L.; DAVIS, E. L. Oral health of patients with intellectual disabilities: a systematic review. **Spec Care Dent**, v.30, n.3, p.110-117, 2010.

ANDERSSON, K. *et al*. Mutations in COL1A1 and COL1A2 and dental aberrations in children and adolescents with osteogenesis imperfecta - A retrospective cohort study. **PLoS One**, v.12, n.5, p.e0176466, 2017.

ANDRADE, F. *et al*. Sanfillipo syndrome: Overall review. **Pediatr Int**, v.57, p. 331-228, 2015.

ANTUNES, L. A. A. *et al*. Dental findings and oral health status in patients with mucopolysaccharidosis: a case series. **Acta Odontol Scand**, v.71, p.157-167, 2013.

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

Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP). **Critério de Classificação Econômica Brasil**. São Paulo, 2015. Disponível em: < http://www.abep.org/codigos-e-guias-da-abep>. Acesso: 16 maio 2018.

Associação Brasileira de Osteogenesis Imperfecta-ABOI. Disponível em: <http://www.aboi.org.br>. Acesso: Abril 21, 2018.

Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa. **Doenças Raras - A urgência do acesso à saúde**. Disponível em: <https://www.interfarma.org.br/public/files/biblioteca/doencas-raras--a-urgencia-do-acesso-a-saude-interfarma.pdf.> Acesso em: 14 abr. 2018.

Associação Portuguesa de Osteogénese Imperfeita-APOI. Portugal, 2018. Disponível em: <http://www.apoi.pt/>. Acesso em: 26 jan. 2018.

AYMÉ, S.; KOLE, A.; GROFT, S. Empowerment of patients: lessons from the rare diseases community. **LANCET**, v.371, p.2048-2051, 2008.

AYRES, J. R. C. M. *et al*. O conceito de vulnerabilidade e as práticas de saúde: novas perspectivas e desafios. In: CZERESNIA, D.; FREITAS, C. M. (orgs.). **Promoção da Saúde: conceitos, reflexões, tendências**. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2003. Cap.6, p.117- 139.

BARATA, R. B. Epidemiologia social. **Rev Bras Epidemiol**, v.8, n.1, p.7-17, 2005.

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

BENDIXEN, K. H. Temporomandibular disorders and psychosocial status in osteogenesis imperfecta - a cross-sectional study. **BMC Oral Health**, v.18, n.35, 2018.

BERTOLOZZI, M. R. *et al*. The vulnerability and the compliance in collective health. **Rev Esc Enferm USP**, v.49, n.2, p.1326-1330, 2009. BOGART

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

BLOCH-ZUPAN, A. *et al*. A possible cranio-oro-facial phenotype in Cockayne syndrome. **Orphanet J Rare Dis**, v.8, n.9, 2013.

BOGART, K.R.; IRVIN, V.L. Health-related quality of life among adults with diverse rare disorders. **Orphanet J Rare Dis**, v.12, n.177, 2017.

BOY-LEFÉVRE, M. L. *et al*. Rare diseases and referral centers. **Rev Orthop Dento Faciale**, v.17, n.102, p.2-9, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Coordenação-Geral de Atenção Especializada. Manual de Normas Técnicas e Rotinas Operacionais do Programa Nacional de Triagem Neonatal / Ministério da Saúde,

Secretaria de Assistência à Saúde, Coordenação Geral de Atenção Especializada. – Brasília: Ministério da Saúde, 2002.

_____ Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Política Nacional de Saúde da Pessoa com Deficiência / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2010.

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

_____ Portaria nº. 81, de 20 de janeiro de 2009. Institui, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), a Política Nacional de Atenção Integral em Genética Clínica. Brasília, 2009(b). Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt0081_20_01_2009.html. Acesso em: out 2017.

BRAÚNA, A. P. *et al*. Risk factors for dental caries in children with developmental disabilities. **Braz Oral Res**, v.30, n.1, p.e79, 2016.

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

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

CHANG, J.; KIM, H.Y. Does caries risk assessment predict the incidence of caries for special needs patients requiring general anesthesia? **Acta Odontol Scand**, v.72, n.8, p.721-728, 2014.

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

CIMAZ, R.; LA TORRE, F. Mucopolysaccharidoses. **Curr Rheumatol Rep**, v.16, n.389, p.1-9, 2014.

COSTA, S. M. *et al*. Modelos Explicativos da Cárie Dentária: Do Organicista ao Ecossistêmico. **Pesq Bras Odontoped Clin Integr**, v.12, n.2, p.285-291, 2012.

CROSS E. M.; HARE, D. J. Behavioural phenotypes of the mucopolysaccharide disorders: a systematic literature review of cognitive, motor, social, linguistic and behavioural presentation in the MPS disorders. **J Inherit Metab Dis**, v.36, n.2, p.189-200, 2013.

DENIS, A. *et al*. Policis for orphan Disease and Orphan Drugs. Bélgica: Belgian Health Care knowledge Centre, 2009. Disponível em: <www.kce.fgov.be/download.aspx?ID=1664>. Acesso em set 2017.

European Organization For Rare Diseases - EURORDIS. About Rare Diseases. London, 2017. Disponível em: <http://www.eurordis.org/pt-pt/doencas-raras>. Acesso em: 09 set. 2017.

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

FELDENS, C. A. *et al*. Impact of malocclusion and dentofacial anomalies on the prevalence and severity of dental caries among adolescents. **Angle Orthod**, v.85, n.6, p.1027-1034, 2015.

FONSECA, F. R. *et al*. Patients with mucopolysaccharidosis have tendencies towards vertical facial growth. **J Oral Maxillofac Surg**, v.72, n.12, p.2539-2546, 2014.

FORMAN, J. *et al*. The need for worldwide policy and action plans for rare diseases. **Acta Paediatrica**, v.101, p.805-807, 2012.

GILKES, J. A.; HELDERMON, C. D. Mucopolysaccharidosis III (Sanfilippo Syndrome) disease presentation and experimental therapies. **Pediatr Endocrinol Rev**, v.12, n.1, p.133-40, 2014.

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

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

GREENE, J. C.; VERMILLION, J. R. The simplified oral hygiene index. **J Am Dent Assoc**, v. 56, p.7-13, 1964.

HANISCH, M. *et al*. Development of a database to record orofacial manifestations in patients with rare diseases: a status report from the ROMSE (recording of orofacial manifestations in people with rare diseases) database**. Br J Oral Maxillofac Surg**, v.55, n.5, p.500-503, 2017.

HENDRIKSZ, C. J. *et al*. Health-related quality of life in mucopolysaccharidosis: looking beyond biomedical issues. **Orphanet J Rare Dis**, v.11, n.119, 2016.

HOLMES, R. D. Tooth brushing frequency and risk of new carious lesions. **Evid Based Dent**, v.17, n.4, p.98-99, 2016.

HOLST, D. *et al*. Caries in populations – a theoretical, causal approach. **Eur J Oral Sci**, v.109, p.143-148, 2001.

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

HUNTER, C. A rare disease in two brothers. **Proc R Soc Med**, v.10, p.104-106, 1917.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). **Características étnico-raciais da população.** Rio de Janeiro, 2013. Disponível em:<http://portal.mte.gov.br/data/files/8A7C816A316 B688101318AB565C54F14/PCERP2008.pdf>. Acesso em: 16 maio 2018.

JABBOUR, Z. *et al*. Genotype and malocclusion in patients with osteogenesis imperfecta. **Orthod Craniofac Res**, v.21, n.2, p. 71-77, 2018.

JAMES, A.; HENDRIKSZ, C. J.; ADDISON, O. The oral health needs of children, adolescents and young adults affected by a mucopolysaccharide disorder. **JIMD Rep**, v.2, p.51-58, 2011.

KAMINKER, P. Mitos e verdades em Genética Médica. **Arch Argent Pediatr**, v.104, n.3, p.246-252, 2006.

KHAN, S. A. *et al*. Epidemiology of mucopolysaccharidoses. **Mol Genet Metab**, v.121, p.227-240, 2017.

KHANDANPOUR, N. Craniospinal abnormalities and neurologic complications of osteogenesis imperfecta: imaging overview. **Radiographics**, v.32, n.7, p.2101-2112, 2012.

KUMAR, S.; TADAKAMADLA, J.; JOHNSON, N. W. Effect of toothbrushing frequency on incidence and increment of dental caries: A systematic review and meta-analysis. **J Dent Res**, v.95, n.11, p.1230-1236, 2016.

LAKHOTIA, S. *et al*. Maroteaux-Lamy syndrome. **Indian J Pediatr**, v.71 n.10, p.933–935, 2004.

LAMPE, C. *et al*. Mucopolysaccharidoses and other lysosomal storage diseases. **Rheum Dis Clin North Am**, v.39, n.2, p.431-455, 2013.

LIPSON, S. J. Dysplasia of the odontoid process in Morquio's syndrome causing quadriparesis. **J Bone Joint Surg Am**, v.59, n.3, p.340-344, 1977.

LIU, Z. *et al*. Impact of oral health behaviors on dental caries in children with intellectual disabilities in Guangzhou, China. **Int J Environ Res Public Health**, v.11, n.10, p.11015-11027, 2014.

MALAGÓN-OVIEDO, R. A.; CZERESNIA, D. The concept of vulnerability and its biosocial nature. **Interface (Botucatu)**, v.19, n.53, p.237-249, 2015.

MARTIN, R. *et al*. Recognition and diagnosis of mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). **Pediatrics**, v.121, p.377-386, 2008.

MARTINS, A. M.; DUALIBI, A. P.; NORATO, D. *et al*. Guidelines for the management of mucopolysaccharidosis type I. **J Pediatr**, v.155, p.S32-46, 2009.

MATTHEUS, D. J. Vulnerability related to oral health in early childhood: a concept analysis. **J Adv Nurs**, v.66, n.9, p.2116-2126, 2010.

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

MOREIRA, M. C. N. *et al.* Quando ser raro se torna um valor: o ativismo político por direitos das pessoas com doenças raras no Sistema Único de Saúde. **Cad Saude Publica**, v.33, n.1, p.e00058017, 2017.

MORISHITA, K.; PETTY, R. E. Musculoskeletal manifestations of mucopolysaccharidoses. **Rheumatology (Oxford)**, v.50, n.5, p.19-25, 2011.

MUENZER, J. Overview of the mucopolysaccharidoses. **Rheumatology (Oxford)**, v.50, n.5, p.4-12, 2011.

MUÑOZ-SÁNCHEZ, A. I.; BERTOLOZZI, M. R. Can the vulnerability concept support the construction of knowledge in collective health care? **Ciência & Saúde Coletiva**, v.12, n.2, p.319-324, 2007.

NAMPOOTHIRI, S. *et al*. Sly Disease: Mucopolysaccharidosis Type VII. **Indian Pediatr**, n.45, v.10, p.859-861, 2008.

NATOWICZ, M. *et al*. Clinical and biochemical manifestations of hyaluronidase deficiency. **N Engl J Med**, 1996; 335:1029-33.

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

OLIVEIRA, A.C. *et al*. Utilization of oral health care for Down syndrome patients. **Rev Saúde Pública**, v.42, n.4, p.693-699, 2008a.

OLIVEIRA, A.C. *et al*. Factors associated with malocclusions in children and adolescents with Down syndrome. **Am J Orthod Dentofacial Orthop**, v.133, n.489.e1-489.e8, 2008b.

Organização Mundial da Saúde (OMS). **Priority Medicines for Europe and the World 2013**, 2013a. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/97035>. Acesso em: 16 Mai 2018.

ORPHANET. About rare disease (2017), Disponível em: <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=PT > Acesso em: 17 nov 2017.

PETROVIC, B. B. *et al*. Unmet oral health needs among persons with intellectual disability. **Res Dev Disabil**, v.59, p.370-377, 2016.

PONCIANO, S.; SAMPAIO-MAIA, B.; AREIAS, C. Oral manifestations in children with Mucopolysaccharidosis. **MedicalExpress**, v.4, n.5, p.M170504, 2017.

RALY-CALLADO, M. et al. The impact of Hunter Syndrome mucopolysaccharidosis type II) on health-related quality of life. Orphanet J Rare Dis., v.8, n.101, 2013.

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

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

RIZKALLAH, J. *et al*. Evaluation of the severity of malocclusions in children affected by osteogenesis imperfecta with the peer assessment rating and discrepancy indexes. **Am J Orthod Dentofacial Orthop**, v.43, p.336-341, 2013.

ROGERS, A. C. Vulnerability, health and health care. **J Adv Nurs**, v.26. n.1, p.65-72, 1997.

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

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

SARMENTO, D. J. S. *et al*. Mucopolysaccharidosis: radiographic findings in a series of 16 cases. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol**, v.120, n.6, p.240-246, 2015.

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

SCHIEPPATI, A. *et al*. Why rare diseases are an important medical and social issue. **Lancet**, v.371, p.2039-2041, 2008.

SCHULZE-FRENKING, G. *et al*. Effects of enzyme replacement therapy on growth in patients with mucopolysaccharidosis type II. **J Inherit Metab Dis**, v.34, p.203-208, 2011.

SEOW, W. K. Developmental defects of enamel and dentine: challenges for basic science research and clinical management. **Aust Dent J**, v.59, n.1, p.143-154, 2014.

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

SJÖGREEN, L.; ANDERSSON-NORINDER, J.; BRATEL, J. Oral health and oromotor function in rare diseases—a database study. **Swed Dent J**, v. 39, n. 1, p.23-27, 2017.

SLADE, A. *et al*. Patient reported outcome measures in rare diseases: a narrative review. **Orphanet J Rare Dis**, v.13, n.61, 2018.

Sociedade Brasileira de Triagem Neonatal de Erros Inatos do Metabolismo – SBTEIM. http://www.sbteim.org.br. Acesso: 30 Mar 2018

SOHN, W. *et al*. Determinants of dental care visits among low-income African-American children. **J Am Dent Assoc**, v.138, n.3, p.309-18, 2007.

STEIN, C. *et al*. Effectiveness of oral health education on oral hygiene and dental caries in schoolchildren: Systematic review and meta-analysis. **Community Dent Oral Epidemiol**, v.46, n.1, p. 30-37, 2018.

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

SUSSER, M.; SUSSER, E. Choosing a Future for Epidemiology: II. From Black Box to Chinese Boxes and Eco-Epidemiology. **Am J Public Health**, v.85, n.5, p.674-677, 1996.

TEIXEIRA, A. S. *et al*. Assessment of oral hygiene in mentally disabled children. **Rev Odonto Cienc**, n.30, v.3, p. 65-70, 2015.

TOSI, L. L. *et al*. Initial report of the osteogenesis imperfecta adult natural history initiative. **Orphanet J Rare Dis**, v.10, n.146, 2015.

TOUPENAY, S. *et al*. Rare diseases with oral components: care course and quality of life. **Community Dent Health**, v.30, n.1, p. 10-14, 2013.

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

TUSCHL, K. *et al*. Mucopolysaccharidosis type II in females: case report and review of literature. **Pediatr Neurol**, v.32, p.270-272, 2005.

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

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

VAN DIJK, F. S.; SILLENCE, D. O. Osteogenesis imperfecta: clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. **Am J Med Genet**, v.164A, n.6, p.1470-1480, 2014.

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

VARGAS-FERREIRA, F. *et al*. Association between developmental defects of enamel and dental caries: A systematic review and meta-analysis. **J Dent**, v.43, n.6, p.619-628, 2015.

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

VIG, K. W. L. Nasal obstruction and facial growth: the strength of evidence for clinical assumptions. **Am J Orthod Dentofacial Orthop**, v.113, p.603-611, 1998.

WANG, X. *et al*. Genetic and environmental factors associated with dental caries in children: The Iowa Fluoride Study. **Caries Res**, v.46, n.3, p.177-84, 2012.

WIEST, R., BALBINOTTO-NETO, G., CIPRIANI, F. A Economia das Doenças Raras: incentivos e regulação. **EALR**, v.5, n.1, p. 69-98, 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Oral Health Surveys**. Basic methods, 5th ed. Geneva: Word Health Organization, 2013b. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstrem/10665/97035/1/9789241548649_eng.pdf?ua=1>. Acesso em: 16 Mai. 2018.

WRAITH, E. J. Mucopolysaccharidoses and mucolipidoses. **Handb Clin Neurol**, v.113, p.1723-1729, 2013.

APÊNDICES

APÊNDICE A- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (MPS)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezado pai, mãe, responsável,

Estou realizando uma pesquisa sobre a saúde bucal dos indivíduos com mucopolissacaridoses e sem mucopolissacaridoses. O objetivo é aprimorar o conhecimento e as formas de prevenção e tratamento odontológico para as pessoas com mucopolissacaridoses. A pesquisa consiste em um exame clínico odontológico do participante e no preenchimento de um questionário por você.

Esclareço que:

1- As informações sobre você e o participante 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 o participante 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 o participante.

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.

Thayná Duda Deps (Pesquisadora responsável)

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

_____

Assinatura do responsável

Orientadores: Profa. Dra. Ana Cristina Borges de Oliveira (Tel: 31-3409-2442/2448)
Profa. Dra. Isabela Almeida Pordeus (Tel: 31-3409-2470)

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

APÊNDICE B- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (OI)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezado pai, mãe, responsável,

Estou realizando uma pesquisa sobre a saúde bucal dos indivíduos com Osteogênese Imperfeita e sem Osteogênese Imperfeita. O objetivo é aprimorar o conhecimento e as formas de prevenção e tratamento odontológico para as pessoas com Osteogênese Imperfeita e melhoria da sua qualidade de vida e de seus familiares. A pesquisa consiste em um exame clínico odontológico do seu filho e também do preenchimento de um questionário por você.

Esclareço que:

As informações sobre você e seus filho só interessam a vocês. Nos resultados da pesquisa ninguém saberá seu nome e o do seu filho.
Você pode se recusar a responder a qualquer pergunta caso lhe traga algum tipo de constrangimento.
Você pode, a qualquer momento, desistir de fazer parte dessa pesquisa.
Caso não queira participar da pesquisa, você ou seu filho não sofrerão nenhum tipo de prejuízo.
O exame dos dentes será realizado com um espelho clínico, sonda, gaze e algodão (todos esterilizados). A dentista usará luvas descartáveis, avental, gorro e máscara descartável. Este é um simples exame que não oferece riscos de nenhuma natureza para seu filho.
Caso seja constatada necessidade de tratamento odontológico, você será alertada e orientada sobre as providências a serem tomadas.
As informações coletadas são específicas para esta pesquisa, sendo que os resultados serão divulgados através de artigos científicos e apresentações orais e escritas em congressos de saúde.
Essa pesquisa está autorizada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da Universidade Federal de Minas Gerais.
Contando com sua participação, agradeço a colaboração.

Suélen Alves Teixeira (aluna de mestrado)

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

_____
Assinatura do responsável

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

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

APÊNDICE C- Questionário para os pais/responsáveis (MPS)

DATA:_____ **Nº** _____

1ª PARTE - INFORMAÇÕES SOBRE O PARTICIPANTE EXAMINADO

A) IDENTIFICAÇÃO

Nome do participante examinado:_____
Cidade onde vive: _____
Tipo de MPS (prontuário):_____
Nome da 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 pelo participante a maior parte do tempo?
0 ( ) mãe 1 ( ) pai 2 ( ) avó 3 ( ) outra pessoa _____

B) HÁBITOS COMPORTAMENTAIS E HISTÓRIA MÉDICA

5) O participante ficou resfriado nos últimos seis meses?
0 ( ) sim 1 ( ) não

6) Ele(a) teve dor de garganta nos últimos seis meses?
0 ( ) sim 1 ( ) não

7) Ele(a) teve dor de ouvido nos últimos seis meses?
0 ( ) sim 1 ( ) não

8) Ele (a) faz uso frequente de algum medicamento?
0 ( ) sim 1 ( ) não

Se sim, qual (is)? _____

9) Ele (a) já foi submetido a alguma cirurgia?
0 ( ) sim 1 ( ) não

Se sim, qual? 0( ) Coração 1( ) Amígdala/Adenóide 2 ( ) Ortopédica 3( ) Outra: _____

10) Ele(a) 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 ( ) + 24 meses

11) 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 ( ) + 36 meses 4 ( ) ainda usa

12) Ele (a) usou (ou ainda usa) chupeta?
0 ( ) sim 1 ( ) não

Se sim, até que idade?

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

13) Ele (a) chupa ou chupou o dedo?
0 ( ) sim 1 ( ) não

Se sim, até que idade?

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

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

C) INFORMAÇÕES GERAIS

14) 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 _____

15) 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

16) 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

17) Até que série o chefe da casa da criança/adolescente estudou (ou estuda)?

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

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

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

2ª PARTE – INFORMAÇÕES SOBRE VOCÊ:

19) Qual a sua idade? _____ anos.

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

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

APÊNDICE D- Questionário para os pais/responsáveis (OI)

DATA:_____ **Nº** _____

1ª PARTE - INFORMAÇÕES SOBRE O PARTICIPANTE EXAMINADO

A) IDENTIFICAÇÃO

Nome DO participante examinado:_____
Cidade onde vive: _____
Tipo de OI (prontuário):_____
Nome do 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) Ele(a) ficou resfriado nos últimos seis meses?
0 ( ) sim 1 ( ) não

6) Ele(a) teve dor de garganta nos últimos seis meses?
0 ( ) sim 1 ( ) não

7) Ele(a) teve dor de ouvido nos últimos seis meses?
0 ( ) sim 1 ( ) não

8) Ele (a) faz uso frequente de algum medicamento?
0 ( ) sim 1 ( ) não

Se sim, qual (is)? _____

9) Ele (a) já foi submetido a alguma cirurgia?
0 ( ) sim 1 ( ) não

Se sim, qual? 0( ) Ortopédica 1( ) Amígdala/Adenóide 2 ( ) Coração 3( ) Outra: _____

10) Ele(a) 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 ( ) + 24 meses

11) 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 ( ) + 36 meses 4 ( ) ainda usa

12) Ele (a) usou (ou ainda usa) chupeta?
0 ( ) sim 1 ( ) não

Se sim, até que idade?

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

13) Ele (a) chupa ou chupou o dedo?
0 ( ) sim 1 ( ) não

Se sim, até que idade?

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

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

C) INFORMAÇÕES GERAIS

14) 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 _____

15) 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

16) 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

17) Até que série o chefe da casa da criança/adolescente estudou (ou estuda)?

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

18) Na casa do participante examinado tem.....? Quantos (as)?

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

2ª PARTE – INFORMAÇÕES SOBRE VOCÊ:

19) Qual a sua idade? _____ anos.

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

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

APÊNDICE E- Ficha clínica odontológica (MPS)

DATA _____ Nº _____

NOME DO PARTICIPANTE EXAMINADO _____

FICHA DE AVALIAÇÃO CLÍNICA ODONTOLÓGICA

1) Respiração	0 ( ) Nasal	1( ) Bucal

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

3) Apinhamento dentário	0 ( ) Presente dentes:_____	2 ( ) Ausente

4) *Overjet* / Sobressaliência	0 ( ) Normal	1( ) Aumentado / Protrusão	2( ) Mordida CRUZADA ant.		3( ) Ausente
5) *Overbite* / Sobremordida	0 ( ) Normal	1( ) Aumentado -mordida profunda-	2( ) Mordida ABERTA ant.	3( ) Ausente	4( ) Topo

6) Mordida cruzada posterior	0( ) Presente __ Unilateral ___ Bilateral	1 ( ) Ausente

RESULTADO FINAL

Má oclusão

0 ( ) Presente 1 ( ) Ausente

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)

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 IHOS.

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

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) ___

CÁRIE DENTÁRIA

( ) Presente ( ) Ausente

APÊNDICE F- Ficha clínica odontológica (OI)

DATA _____ Nº _____

NOME DA CRIANÇA/ADOLESCENTE _____

FICHA DE AVALIAÇÃO CLÍNICA ODONTOLÓGICA

1) Respiração	0 ( ) Nasal	1( ) Bucal

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

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

4) Apinhamento dentário	0 ( ) Presente dentes:_____	2 ( ) Ausente

5) *Overjet* / Sobressaliência	0 ( ) Normal	1( ) Aumentado / Protrusão	2( ) Mordida CRUZADA ant.		3( ) Ausente
6) *Overbite* / Sobremordida	0 ( ) Normal	1( ) Aumentado -mordida profunda-	2( ) Mordida ABERTA ant.	3( ) Ausente	4( ) Topo

7) Mordida cruzada posterior	0( ) Presente __ Unilateral ___ Bilateral	1 ( ) Ausente

RESULTADO FINAL

Má oclusão

0 ( ) Presente 1 ( ) Ausente

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)

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 IHOS.

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

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) ___

CÁRIE DENTÁRIA

( ) Presente ( ) Ausente

ANEXOS

ANEXO A- Parecer da Diretoria de Ensino, Pesquisa e Extensão do HC-UFMG (MPS)

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

CGC: 17.217.985/0034-72 - Av. Prof. Alfredo Balena, 110 – 1º andar
Bairro Santa Efigênia – CEP 30130-100 – Belo Horizonte - MG
Telefone: (31) 3409-9379 – 3409-9375 - FAX: (31) 3409-9380 - depe@ hc.ufmg.br

ANEXO B - Parecer do Comitê de ética em Pesquisa da UFMG (MPS)

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

Projeto: CAAE –01480212.4.0000.5149

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

DECISÃO

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

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

Profa. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG

Av. Pres. Antonio Carlos, 6627 – Unidade Administrativa II - 2º andar – Sala 2005 – Cep:31270-901 – BH-MG
Telefax: (031) 3409-4592 - e-mail: coep@prpq.ufmg.br

ANEXO C- Parecer do Comitê de ética em Pesquisa da UFMG (OI)

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Plataforma Brasil

PROJETO DE PESQUISA

Título: INVESTIGAÇÃO DE OSTEOGENESIS IMPERFECTA PELA ANÁLISE DOS GENES CONHECIDOS E NOVOS GENES CANDIDATOS EM PACIENTES BRASILEIROS E

Área Temática:

Área 1. Genética Humana.

Versão: 2

CAAE: 03027612.7.0000.5149

Pesquisador: Eugênia Ribeiro Valadares

Instituição: Hospital das Clínicas - Universidade Federal de Minas Gerais

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Número do Parecer: 83387

Data da Relatoria: 01/08/2012

Apresentação do Projeto:

A documentação apresentada consta do Relatório de Pesquisa, Parecer Consubstanciado da Câmara Departamental, Registro na DEPE-HC-UFMG e TCLEs para as diversas faixas etárias.
A presenta pesquisa visa identificar as mutações causadoras de OI nas populações alemã e brasileira, descobrir novos genes causadores de OI por sequenciamento do exoma, e estabelecer correlação genótipo-fenótipo. Além da contribuição científica para elucidar este complexo grupo de doenças, o conhecimento das bases moleculares e a correlação genótipo-fenótipo trarão benefícios para a abordagem individual de cada paciente e
para o aconselhamento genético. A Osteogenesis Imperfecta (OI), também conhecida com doença dos ossos de vidro, é um grupo de doenças clinicamente e geneticamente heterogêneo, caracterizado por suscetibilidade a fraturas ósseas com gravidade variável e defeitos presumidos ou comprovados na biossíntese de colágeno tipo I. Outras manifestações são
dentinogênese imperfeita, escleras azuis, baixa estatura, e perda auditiva. A maioria dos casos de OI é causada por mutação genética em genes de colágeno I, COL1A1 e COL1A2. Outros genes relacionados à modificação pós-traducional de moléculas de colágeno de tipo I, tais como CRTAP, LEPRE1, PPIB, SERPINH1, FKBP10, SERPINF1 e SP7 têm sido relacionados a OI. A complexidade genética das bases moleculares das OI tem sido revelada nos últimos anos, e ao mesmo tempo extensa variabilidade fenotípica resultante de loci individuais tem
sido documentada. A recomendação do Grupo de Nosologia da Sociedade Internacional de
Displasias Esqueléticas em publicação de 2011 é manter a classificação de Sillence como a forma prototípica e universalmente aceita para classificar o grau de gravidade na OI, e liberta-la de referência molecular direta.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:
Identificar as mutações de um grupo heterogêneo de brasileiros e alemães com OI de causa genética não esclarecida.
Objetivo Secundário:
Identificar novos genes candidatos para OI. Estabelecer correlações genótipo-fenótipo. Melhorar o aconselhamento genético familiar. Propiciar subsídios para cuidados médicos e terapêutica baseados em medicina personalizada.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:
A pesquisa não oferece risco algum aos participantes, somente o desconforto da picada da agulha durante a coleta de sangue.
Benefícios:

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos,6627 2º Ad SI 2005
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: 3134-0945 **Fax:** 3134-0945 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br; coep@reitoria.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Saber qual a mutação causadora da Osteogênese Imperfeita.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

1. Pacientes: Pacientes brasileiros e alemães com OI de causa genética não identificada. 2. Coleta de dados clínicos: avaliações médica e odontológica e revisão de prontuários dos pacientes nas instituições de origem. 3.Análises moleculares: Cerca de 90% dos indivíduos com OI são heterozigotos para mutações causadoras em COL1A1 e COL1A2. A maioria do restante de indivíduos afetados têm mutações recessivas em genes como CRTAP, FKBP10, LEPRE1, PLOD2, PPIB, SERPINF1, SERPINH1 e SP7, ou em outros genes ainda desconhecidos. O material para o teste será DNA genômico a partir de 5 ml de sangue venoso.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

não há novas considerações. projeto aprovado.

Recomendações:

A pesquisadora respondeu as diligências conforme solicitadas. Projeto aprovado.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Trata-se de um projeto de pesquisa da Profa Eugênia Ribeiro Valadares a ser conduzido na Universidade de Freiburg, Alemanha.
Atendidas as recomendações projeto aprovado.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Aprovado conforme parecer.

BELO HORIZONTE, 28 de Agosto de 2012

Assinado por:
Maria Teresa Marques Amaral

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos,6627 2º Ad SI 2005
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: 3134-0945 **Fax:** 3134-0945 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br; coep@reitoria.ufmg.br

ANEXO D- Critério de Classificação Econômica Brasil

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 / Ginasial incompleto	1
Ginasial 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. Afirmações 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 discussão em grupo um único caso de má classificação pode pôr a perder todo o grupo. No caso de entrevista em profundidade os prejuízos são ainda mais óbvios. Além disso, 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 E- Comprovante de submissão do artigo no periódico *Orphanet Journal of Rare Diseases*

Confirmation of your submission to Orphanet Journal of Rare Diseases - OJRD-D-18-00222

OO em.ojrd.0.5b6340.b9ebb0e1@editorialmanager.com <em.ojrd.0.5b6340.b9ebb0e1@editoria
14:14

Para: Heloisa Vieira Prado

OJRD-D-18-00222
Assessing a possible vulnerability to dental caries in individuals with rare diseases
Heloisa Vieira Prado; Natália Cristina Ruy Carneiro; Matheus França Perazzo; Mauro Henrique Nogueira Guimarães Abreu; Carolina Castro Martins; Ana Cristina Borges-Oliveira
Orphanet Journal of Rare Diseases

Dear Miss. Prado,

Thank you for submitting your manuscript 'Assessing a possible vulnerability to dental caries in individuals with rare diseases' to Orphanet Journal of Rare Diseases.

The submission id is: OJRD-D-18-00222
Please refer to this number in any future correspondence.

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

Your username is: heloisaprado

If you forgot your password, you can click the 'Send Login Details' link on the EM Login page at https://ojrd.editorialmanager.com/.