

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

LETÍCIA L QUIRINO PANTOJA

AVALIAÇÃO RADIOGRÁFICA DA ARTICULAÇÃO TEMPOROMANDIBULAR E DA
QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE BUCAL DE PACIENTES COM
OSTEOGÊNESE IMPERFEITA NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA

Tese apresentada como requisito parcial para a
obtenção do Título de Doutora em Ciências da
Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Ana Carolina Acevedo

BRASÍLIA
2022

LETICIA L QUIRINO PANTOJA

AVALIAÇÃO RADIOGRÁFICA DA ARTICULAÇÃO TEMPOROMANDIBULAR E DA
QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE BUCAL DE PACIENTES COM
OSTEOGÊNESE IMPERFEITA NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA

Tese apresentada como requisito parcial para a
obtenção do Título de Doutora em Ciências da
Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Aprovado em 25 de novembro de 2022.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Ana Carolina Acevedo – presidente
Universidade de Brasília

Prof^a. Dr^a. Lilian Marly de Paula
Universidade de Brasília

Prof^a. Dr^a. Fabiana Tolentino de Almeida Marques
Universidade de Alberta

Prof^a. Dr^a. Heliana Dantas Mestrinho
Universidade de Brasília

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus pelas experiências e oportunidades que Ele me tem permitido durante a vida.

Ao meu esposo Humberto, agradeço o amor, suporte diário e paciência. E aos meus queridos filhos Gabriel, Luisa, Davi e Laura, pela torcida animada e pela compreensão ingênua e sincera.

Aos meus pais, agradeço por terem sempre orientado, dado o exemplo e apoio incondicional.

Agradeço à minha orientadora Prof^ª Dr^ª Ana Carolina Acevedo Poppe pela oportunidade de continuar a ser sua aluna; pela amizade carinhosa e pela confiança, pela orientação e paciência constantes. Expresso também minha admiração sincera pela determinação em educar e transformar alunos, independente dos obstáculos.

Ao Prof. Dr. Paulo Márcio Yamaguti, agradeço a disponibilidade e por compartilhar seu conhecimento. Aos Professores Dr. André Leite e Dr. Paulo Tadeu, pelo suporte em todo o trabalho junto à radiologia.

Agradeço ao Prof. Dr. Luiz Claudio Castro e a Dr^ª. Julia M. A. Eyer Thomaz, pelo apoio e compartilhamento de informações dos nossos pacientes com Osteogênese Imperfeita. Agradeço também à toda equipe da endocrinopediatria envolvida.

Agradeço muitíssimo às alunas Mariana Guedes Lustosa e Mariana Candido Vaz pela valiosa colaboração. Sem o incansável trabalho de vocês os estudos aqui apresentados não teriam sido realizados. Terei muito orgulho de tê-las como colegas de profissão.

Agradeço à amiga e Prof^ª. Dr^ª. Heliana Mestrinho, pelo carinho de sempre e por ter me incentivado a voltar para a área acadêmica.

Agradeço aos membros da banca pelas contribuições ao trabalho.

Agradeço à Unidade de Saúde Bucal do Hospital Universitário de Brasília, sobretudo às equipes do Centro de Especialidades Odontológicas e da Radiologia.

Agradeço, por fim, à Universidade de Brasília por ter sido o berço da minha formação e ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (PPGCS), pela continuação com excelência.

RESUMO

Displasias esqueléticas são condições que podem ocasionar alterações morfológicas craniofaciais com conseqüente impacto no funcionamento do sistema mastigatório. A Osteogênese imperfeita (OI) é uma displasia esquelética hereditária rara com grau variável de alterações congênitas do tecido conjuntivo resultando em fragilidade e deformidade óssea. Os pacientes podem apresentar também alterações extra-esqueléticas que afetam o complexo craniofacial e a boca. Embora as manifestações orofaciais sejam frequentes nesses pacientes, não é comum o relato de alterações na ATM e suas possíveis conseqüências funcionais, bem como seu impacto nos aspectos emocionais e comportamentais.

Este trabalho teve dois objetivos: (1) avaliar a influência da OI e seu tratamento na articulação temporomandibular (ATM) por meio da caracterização do trabeculado ósseo na região da cabeça da mandíbula; (2) avaliar o impacto das alterações orofaciais e severidade de OI na Qualidade de Vida relacionada à Saúde Bucal (QVRSB) de pacientes.

Para o primeiro objetivo foi realizada análise de dimensão fractal (DF) da região da cabeça da mandíbula em radiografias panorâmicas de pacientes com OI tratados com pamidronato dissódico e comparada com grupo controle. Foram avaliados os efeitos da dose cumulativa de pamidronato, duração do tratamento e idade no início do tratamento. Para o segundo objetivo, foi aplicado o questionário de QVRSB em crianças de 8 a 10 anos e adolescentes de 11 a 14 anos. A QVRSB foi comparada entre os grupos e foi avaliada qual o domínio de avaliação mais impactado, sua relação com tipo de OI, e com as alterações orofaciais: maloclusão classe III, agenesia dentária e dentinogênese imperfeita. A DF nos pacientes foi significativamente menor em comparação com adolescentes saudáveis ($p < 0,01$). A DF média no grupo de estudo foi de 1,23 ($\pm 0,15$), e de 1,29, ($\pm 0,11$) entre controles. A mediana do índice de QVRSB de pacientes entre 8 e 14 anos não apresentou diferença significativa entre crianças e adolescentes. As alterações orofaciais não tiveram correlação significativa com o índice encontrado.

Este estudo demonstrou que a arquitetura óssea da cabeça da mandíbula pode estar alterada em pacientes pediátricos com formas moderadas e graves de OI. Além disso, o tratamento com pamidronato parece ter um efeito positivo no osso trabecular do côndilo nesses pacientes. O índice de QVRSB encontrado foi semelhante para crianças e adolescentes. O domínio de sintomas orais foi o que maior contribuiu para

a pontuação do índice, enquanto o domínio de bem-estar social foi o que obteve a maior frequência de impacto na população estudada.

Palavras-chave: Osteogênese Imperfeita, Articulação Temporomandibular, Qualidade de Vida, Pamidronato.

ABSTRACT

Skeletal dysplasias are conditions that can cause craniofacial morphological changes with a consequent impact on the functioning of the masticatory system. Osteogenesis imperfecta (OI) is a skeletal dysplasia and rare hereditary disease with variable degrees of congenital connective tissue changes resulting in bone fragility and deformity. Patients may also present extra-skeletal manifestations that affect the craniofacial complex. Although orofacial alterations are frequent in OI patients, TMJ alterations and their possible functional consequences, as well as their impact on emotional and behavioral aspects, are not often reported.

This study had two objectives: (1) to evaluate the influence of OI and its treatment on temporomandibular joint through the characterization of the trabecular bone in mandibular condyle; (2) to assess the impact of orofacial alterations and OI severity on the Oral Health-related Quality of Life (OHRQoL) index of patients.

For the first objective, fractal dimension (FD) analysis of the condyle was performed on panoramic radiographs of patients (2-17 years old) treated with disodium pamidronate and compared with a control group. The effects of cumulative pamidronate dose, duration of treatment, and age at treatment onset were evaluated. For the second objective, questionnaires were applied to children and adolescents aged 8 to 14 years. The relationship between the OHRQoL index and its assessment domain, OI types, and the presence of orofacial alterations were evaluated.

FD in patients was significantly lower compared to healthy adolescents ($p < 0.01$). The mean FD in the study group was 1.23 (± 0.15), and 1.29 (± 0.11) among controls. The median CPQ scores of patients aged between 8 and 14 years was 5 and there was no significant differences on OHRQoL between children and adolescents.

This study demonstrated that the bony architecture of the condyle may be altered in pediatric patients with moderate and severe forms of OI. Furthermore, pamidronate treatment appears to have a positive effect on the trabecular bone of the condyle in these patients. It also showed that OHRQoL was similar OI children and adolescents, with oral symptoms being the most relevant domain for the index among patients aged 8 to 14 years.

Keywords: Osteogenesis Imperfecta, Temporomandibular Joint, Pamidronate, Health Related Quality Of Life.

LISTA DE FIGURAS

Figuras da Tese

Figura 1:	Diagrama esquemático do desenvolvimento embriológico da mandíbula	16
Figura 2:	Camadas da cartilagem condilar, microfotografia da cartilagem condilar pós-natal em rato.....	17
Figura 3:	Diferenças na espessura do osso cortical e no número e espessura das trabéculas ósseas entre o tecido ósseo de indivíduos saudáveis e de pacientes com OI.....	22
Figura 4:	Ação do pamidronato nas unidades de remodelação nas trabéculas óssea	27
Figura 5:	Ação do pamidronato na formação óssea cortical.....	27
Figura 6:	Ação do pamidronato no aumento do número de trabéculas por conservação de trabéculas do osso trabecular primário	27
Figura 7:	Aprofundamento da análise de qualidade de vida.....	31

LISTA DE TABELAS

Tabelas do Artigo: *Pamidronate therapy increases trabecular bone complexity of mandibular condyles in individuals with osteogenesis imperfecta*

Tabela 1:	Demographic and clinical characteristics of the studied individuals	47
Tabela 2:	FD values of adolescents with OI according to duration of treatment and age at the onset of treatment.....	50

Tabelas do Artigo: *The impact of Craniofacial and Dental Osteogenesis Imperfecta manifestations on Oral Health-related Quality of Life of Children and Adolescents*

Tabela 1:	Patient distribution according to the genre, OI type, dental conditions, level of education, region of origin, access to care, and family features.....	62
Tabela 2:	CPQ scores for OI patients aged 8 to 14 years old.....	64
Tabela 3:	CPQ scores according to age range and gender.....	64
Tabela 4:	CPQ scores according to age range and OI Type.....	64
Tabela 5:	Overall CPQ medians comparisons.....	65
Tabela 6:	Distribution of children and adolescents (n= 30) according to overall CPQ performances (median split) for sociodemographic and orofacial Oi manifestations.....	66
Tabela 7:	Prevalence of impacts.....	67

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATM	Articulação Temporomandibular
CCS	Cartilagem Condilar Secundária
CPQ	Child Perception Questionnaire
DF	Dimensão Fractal
DGI	Dentinogênese Imperfeita
DTM	Disfunção Temporomandibular
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man
OI	Osteogênese Imperfeita
QV	Qualidade de Vida
QVRS	Qualidade de Vida relacionada à Saúde
QVRSB	Qualidade de Vida relacionada à Saúde Bucal
RP	Radiografia Panorâmica

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	12
2	REVISÃO DA LITERATURA	15
	2.1 Desenvolvimento e Disfunção da Articulação Temporomandibular	15
	2.2 Características Ósseas na Osteogênese Imperfeita	20
	2.3 Manifestações Craniofaciais e Orais da OI	23
	2.4 Tratamento da OI e os Efeitos dos Bisfosfonatos no Osso Trabecular	25
	2.5 Avaliação do Osso Trabecular por Dimensão Fractal	28
	2.6 Avaliação Clínica dos Pacientes com OI e Qualidade de Vida	30
3	PROBLEMAS E HIPÓTESES	35
	3.1 Avaliação do trabeculado ósseo na cabeça da mandíbula	35
	3.2 Avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde bucal de crianças e adolescentes com OI	35
4	OBJETIVO.....	37
	4.1 Objetivo Geral	37
	4.2 Objetivos Específicos	37
5	AVALIAÇÃO DO TRABECULADO ÓSSEO NA CABEÇA DA MANDÍBULA	39
6	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA A SAÚDE BUCAL DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM OI ..	58
7	CONSIDERAÇÕES GERAIS	73
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	76

ANEXO A - DOCUMENTO DE APROVAÇÃO DO COMITE DE ÉTICA.....	81
ANEXO B - INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE BUCAL.....	87
ANEXO C - QUESTIONÁRIO SÓCIOECONÔMICO.....	97

1 INTRODUÇÃO

A articulação temporomandibular (ATM) é uma articulação sinovial que permite os movimentos mandibulares para as funções de mastigação e fala. A ATM é considerada uma das articulações sinoviais mais complexas do corpo e possui características únicas tanto do ponto de vista funcional quanto anatômico e histológico (1).

O conjunto de alterações musculoesqueléticas que envolvem a ATM, os músculos mastigatórios e os tecidos associados é denominado Disfunção temporomandibular (DTM). A DTM é uma disfunção do sistema mastigatório e é considerada a maior causa de dor não odontogênica na região orofacial e pode acarretar baixa qualidade de vida quando se torna crônica. Estima-se que 40% a 75% da população apresente pelo menos um sinal dessa disfunção e 33%, pelo menos um sintoma. Os principais sintomas apresentados são dor à mastigação ou movimentação da mandíbula, limitação de abertura bucal e ruídos articulares (2). Sabe-se que a DTM tem etiologia multifatorial e que o correto diagnóstico e dimensionamento dessa disfunção passa pela delimitação dos fatores predisponentes (que aumentam o risco da doença) bem como a identificação de fatores perpetuantes (que interferem no controle da patologia). Dentro desse dimensionamento há ainda que se considerar o impacto comportamental produzido no indivíduo em decorrência do comprometimento da função ou da cronificação de sintomas (3).

Algumas condições patológicas sistêmicas podem contribuir para o desenvolvimento de uma disfunção da ATM e são consideradas fatores fisiopatológicos predisponentes. Essas condições englobam alterações congênitas ou adquiridas como síndromes, desordens degenerativas, endócrinas ou metabólicas, dentre outras (2). As displasias esqueléticas são uma das condições que podem ocasionar alterações morfológicas craniofaciais e na ATM com consequente impacto no funcionamento do sistema mastigatório (3)(4). A depender da gravidade da displasia esquelética e seu impacto na função do sistema mastigatório, essa também pode ser considerada um fator perpetuante no processo de diagnóstico e dimensionamento das DTM.

A Osteogênese imperfeita (OI) é uma displasia esquelética que afeta o complexo crânio-facial, podendo causar alteração morfológica na ATM (5). A OI é considerada um grupo de desordens genéticas raras com grau variável de gravidade

e alterações congênitas do tecido conjuntivo resultando em fragilidade e deformidade óssea (6). Além disso, alterações extra-esqueléticas tais como esclera azulada, frouxidão ligamentar, hipotonia muscular, dor musculoesquelética, surdez precoce e dentinogênese imperfeita são observadas em pacientes com OI (7). Noventa por cento dos casos de OI tem um modo de herança autossômico dominante e estão relacionadas a variantes causativas de doença nos genes *COL1A1* e *COL1A2*. Essas variantes resultam em distúrbios quantitativos ou qualitativos na síntese do colágeno tipo I, a mais abundante proteína de matrizes extracelulares de osso, dentina, pele e tendão. As formas recessivas representam 10% dos tipos de OI e decorrem de variantes causativas em outros genes que codificam proteínas que participam da síntese e fibrilogênese do colágeno tipo I e/ou desenvolvimento ósseo, predispondo a distintos padrões de fragilidade óssea e evolução clínica (8)(9).

Embora muitos pacientes com OI tenham comprometimento orofacial, não é frequente na literatura o relato de DTM nesses pacientes. Uma possível explicação é a capacidade adaptativa funcional apresentada pelos indivíduos frente às alterações teciduais. Outra alternativa seria que as alterações funcionais no sistema estomatognático não são relatadas porque seus sinais e sintomas podem não ter sido avaliados nesses pacientes (5). Em estudo recente, alterações na forma da cabeça da mandíbula e na amplitude de abertura da boca foram relatadas em pacientes com OI tipo III (10). Outro estudo mostrou diminuição de abertura bucal em pacientes com OI moderada e grave, embora a prevalência de disfunção encontrada entre os pacientes tenha sido semelhante a normalmente encontrada na população geral (11).

O critério diagnóstico de referência para DTM corresponde a um conjunto de parâmetros para anamnese e exame clínico, validados para pesquisa e ao mesmo tempo viáveis para uso na prática clínica. Esse sistema de diagnóstico é baseado em um modelo biopsicossocial que inclui um eixo de avaliação física e outro de avaliação do impacto emocional e na qualidade de vida do indivíduo com a disfunção. Esse modelo biopsicossocial reconhece que a dor não é puramente um processo sensorial, mas é sempre acompanhada por aspectos cognitivos, emocionais e comportamentais que influenciam a forma como um paciente reage e relata os sintomas. Recomenda-se que, em estudos de doenças que apresentam dor músculo esquelética, os pacientes sejam avaliados quanto à intensidade da dor e estado emocional, bem como o funcionamento geral e específico da doença (12).

Nos últimos vinte anos, a Clínica de Atenção Odontológica a Doenças Raras,

da Unidade de Saúde Bucal do Hospital Universitário de Brasília, tem realizado um esforço para caracterizar de maneira detalhada e sistemática as manifestações orodentais de pacientes com OI. Desde 2002, cento e trinta e seis pacientes com OI foram acompanhados. O atendimento odontológico envolve a caracterização das manifestações bucais dos pacientes, a promoção de saúde e, quando necessário, tratamento. Contudo, não havia sido realizada ainda uma avaliação ampla e voltada para a detecção de problemas bucais e distúrbios funcionais do sistema mastigatório desses pacientes, nem do impacto dessas alterações na qualidade de vida dos pacientes.

Portanto, o presente estudo tem por finalidade a caracterização do trabeculado ósseo da cabeça da mandíbula, além de realizar avaliação biopsicosocial relacionada com a função do sistema mastigatório em pacientes com OI. A expectativa é de se obter uma descrição detalhada de possíveis alterações histomorfométricas nesses pacientes e relacioná-las aos padrões funcionais encontrados, bem como verificar o índice de qualidade de vida relacionada à saúde bucal.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 DESENVOLVIMENTO E DISFUNÇÃO DA ARTICULAÇÃO TEMPOROMANDIBULAR

A articulação temporomandibular é responsável pela união entre a mandíbula e a base do crânio e é extremamente importante pois permite os movimentos envolvidos na fala e mastigação. Embora seja uma pequena articulação sinovial tem morfogênese incomum e o seu desenvolvimento e crescimento tem características singulares que a difere de outras articulações sinoviais no corpo humano (1).

A mandíbula é derivada do primeiro arco faríngeo. Sua formação se inicia na quarta semana gestacional, quando as células da crista neural migram ventralmente para as proeminências mandibular e maxilar, para formar, respectivamente, a mandíbula e maxila. Na proeminência mandibular, a ossificação intramembranosa que forma o corpo da mandíbula se inicia na sétima semana, lateralmente à cartilagem de Meckel, que funciona como guia para a organização tecidual da área. O ramo da mandíbula também é formado por ossificação intramembranosa, desviando-se para posterior da cartilagem de Meckel. Esse ponto de divergência é marcado pela língula na mandíbula adulta, e é também o ponto em que o nervo alveolar inferior entra no corpo da mandíbula. A ossificação da cabeça da mandíbula, entretanto, ocorre mais tarde, por volta da 17^a semana, por ossificação endocondral a partir da cartilagem condilar (13).

A formação da ATM inicia-se por volta da oitava semana gestacional. Na parte posterior e ascendente do ramo mandibular formam-se duas condensações ectomesenquimais que formam a base dos processos condilar e coronoide (14). Posteriormente, esses blastemas formam as cartilagens secundárias coronoide e condilar, que darão origem ao processo coronoide e à cabeça da mandíbula (15). O blastema condilar desenvolve-se abaixo do perióstio do ramo mandibular que já se encontra em ossificação intramembranosa (16). A Figura 1 representa o desenvolvimento da cartilagem condilar no desenvolvimento embriológico da mandíbula.

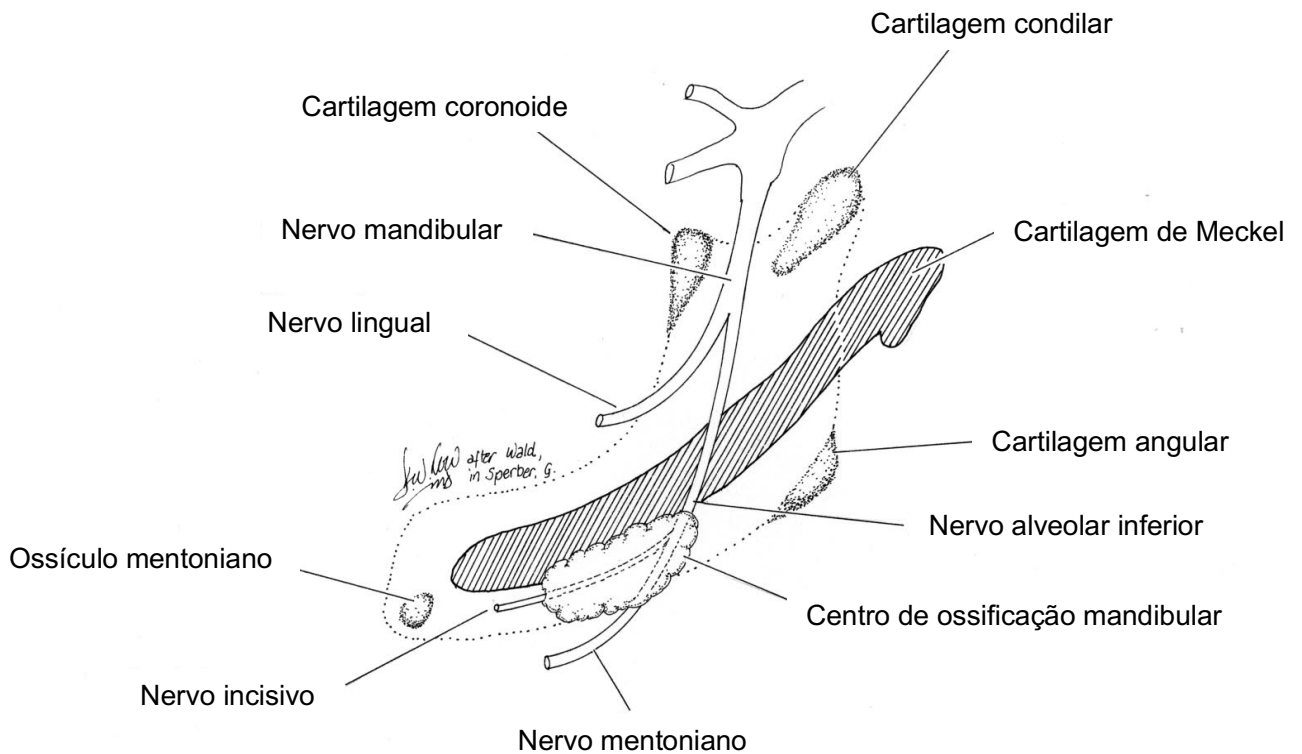


Figura 1: Diagrama esquemático do desenvolvimento embriológico da mandíbula. (Adaptado de Smartt et al., 2015)

Concomitante à essa formação cartilaginosa, na parte superior do blastema condilar inicia-se o processo de cavitação para formação dos espaços articulares superior e inferior. Ocorre também uma condensação na zona central com diferenciação do ectomesênquima em fibroblastos, para formação do disco articular. Por volta da 14ª semana a ATM está completamente formada e, a partir da 16ª, assume as funções articulares permitindo o movimento da mandíbula no feto (14).

A cartilagem condilar é considerada uma cartilagem secundária, diferentemente das cartilagens de outras articulações sinoviais pois é formada após a ossificação intramembranosa do ramo mandibular. A ossificação endocondral da cartilagem condilar formará a cabeça da mandíbula. Essa ossificação atua como o centro ativo de crescimento da cabeça da mandíbula, e colabora com o desenvolvimento do ramo mandibular em comprimento e altura (1).

A cartilagem condilar secundária (CCS) está presente durante o período fetal proporcionando o crescimento pré-natal sagital e vertical da mandíbula. Ela permanece sobre a cabeça da mandíbula posteriormente, ao longo do desenvolvimento pós-natal. Todas as cartilagens secundárias, que servem como

centros primários de crescimento pré-natal, ossificam ou evoluem para locais de crescimento secundário logo após o nascimento (17).

A CCS assume uma organização estratificada, na qual ocorre a ossificação endocondral para o crescimento tanto da cabeça da mandíbula quanto do ramo mandibular (15). A superfície voltada para a cavidade articular é revestida por tecido conjuntivo denso. Logo abaixo permanece uma camada de células indiferenciadas que podem se diferenciar tanto em fibroblastos para a camada superior como em condroblastos para suprir a cartilagem adjacente (13). A camada cartilaginosa adjacente apresenta-se então dividida em 4 camadas principais: (1) células condroprogenitoras, (2) condroblastos, (3) condrocitos hipertróficos não mineralizados, e (4) condrocitos hipertróficos mineralizados. É essa organização celular que permite que a ATM funcione tanto como uma superfície articular quanto como um centro de crescimento (1). A figura 2 mostra as camadas da cartilagem condilar.

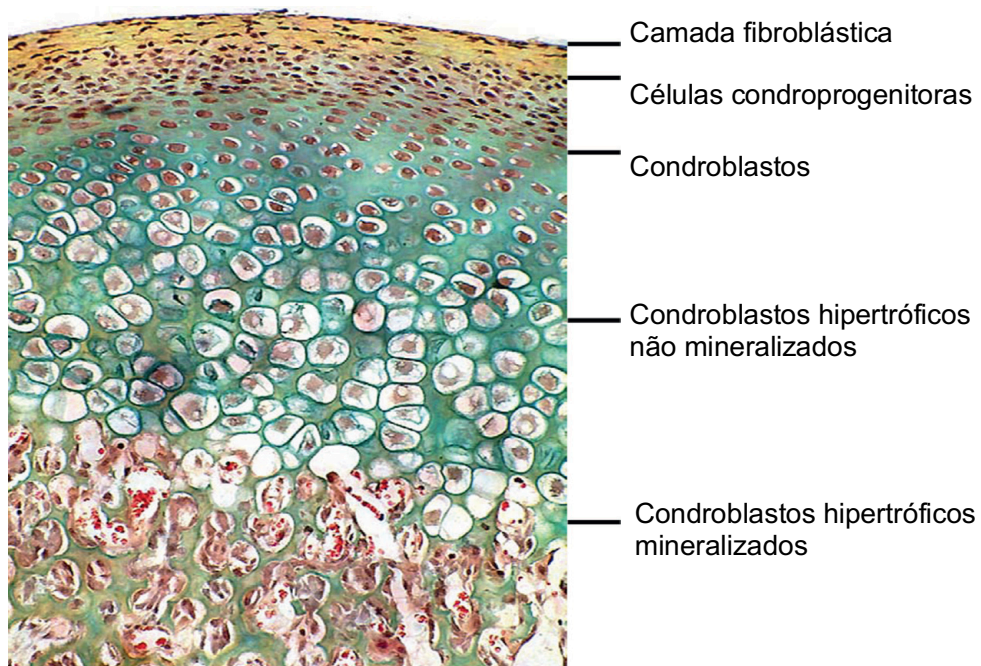


Figura 2: Camadas da cartilagem condilar, microfotografia da cartilagem condilar pós-natal em rato. (Adaptado de Hinton et al., 2015).

Ao nascimento a ATM possui já a integralidade dos seus tecidos formados. O crescimento é iniciado na fase fetal e segue após nascimento. A formação de osso em crianças saudáveis ocorre basicamente por um processo denominado

modelagem. Nesse processo a reabsorção e a aposição do osso ocorrem simultaneamente em superfícies diferentes, com ações independentes de osteoblastos e osteoclastos em respostas a forças biomecânicas (sem acoplamento local). A modelagem é a base para grandes aumentos no tamanho do osso e pequenas mudanças na forma do osso (18)(19).

Na cabeça da mandíbula a formação óssea ocorre por ossificação endocondral. A substituição da cartilagem por osso inicia-se com a mineralização da matriz intercelular e a morte dos condrócitos hipertróficos da zona subarticular. A fibrocartilagem mineralizada na cabeça da mandíbula é então reabsorvida por osteoclastos e invadida por capilares e células osteoprogenitoras. Essas células se diferenciam em osteoblastos que passam a secretar matriz orgânica óssea sobre a cartilagem calcificada. A mineralização da matriz óssea por precipitação de cristais de hidroxiapatita finaliza então a aposição de osso lamelar. Por causa do processo de invasão vascular, a ossificação endocondral resulta em um padrão característico do osso trabecular (19). Esse osso inicial é por fim remodelado em trabéculas lamelares alinhadas ao longo da linha de estresse para adaptação às cargas mastigatórias aplicadas. A proliferação contínua dos condrócitos menos maduros, seguido por sua hipertrofia e substituição pelo osso trabecular próximo ao ramo mandibular, resulta em um deslocamento distal da placa de crescimento (20).

Do ponto de vista histológico, no período pós-natal a espessura da cartilagem condilar que recobre a cabeça da mandíbula diminui a dois terços de sua espessura original por volta dos 6 meses de idade. O crescimento dessa cartilagem permanece lento até o final da adolescência. Por volta dos 20 anos de idade ocorre um selamento ósseo da camada subcondral, dificultando a ossificação endocondral ao impedir que os vasos sanguíneos da medula tenham acesso às camadas mais profundas da cartilagem. Na maturidade há uma perda completa da camada pré condroblástica proliferativa e, portanto, da capacidade regenerativa. Observa-se então a formação de uma fibrocartilagem homogênea (20).

Do ponto de vista macroscópico, ao nascimento a cabeça da mandíbula é pequena e praticamente alinhada com o corpo mandibular. A fossa mandibular é praticamente achatada e permite movimentos protrusivos com facilidade. Com isso, a estabilidade articular depende basicamente da capsula que envolve a articulação (13). É interessante notar que o desenvolvimento e a remodelação pós-natal da ATM ocorrem em íntimo relacionamento com a função da mandíbula. Assim, embora a

formação da articulação e seus tecidos adjacentes seja determinada geneticamente, o desenvolvimento e manutenção ocorrem em função das cargas mecânicas locais a que ela está submetida (15) (16).

Nos primeiros 3 anos de vida ocorre um grande crescimento tanto do corpo da mandíbula quanto do ramo mandibular (crescimentos horizontais e verticais). Ocorre também o maior aumento da distância entre as cabeças da mandíbula, fato que é consistente com a rápida taxa de crescimento lateral da base do crânio antes dos 3 anos (21). Paralelamente ao desenvolvimento do corpo da mandíbula, há um crescimento da cabeça da mandíbula nas direções superior e posterior que resulta em um aumento do comprimento vertical do ramo. Na cabeça propriamente dita ocorre com apenas um pequeno alongamento lateral nessa fase (15), embora seu formato ainda seja bastante redondo e pequeno em comparação com a fossa mandibular. Posteriormente durante a infância, entre 3 e 12 anos a forma da cabeça da mandíbula muda significativamente para um formato oval e ocorrem alterações no tamanho e posicionamento que são relacionadas ao gênero e idade (21). As alterações nessa fase acontecem não só para acomodar variações do desenvolvimento, mas também alterações decorrentes de má oclusão, traumas e outras anormalidades de desenvolvimento e doenças (22). O tamanho geral da mandíbula aumentará acentuadamente durante a puberdade devido a um surto de crescimento entre as idades de 11 e 17 anos. Nessa fase os adolescentes experimentam aumentos significativos na altura condilar (15).

No desenvolvimento pós-natal, o formato da cabeça da mandíbula e profundidade da fossa mandibular são influenciados pelo desenvolvimento dentário e a carga funcional da mastigação. O desenvolvimento horizontal ocorre nos 6 primeiros meses de vida. Já o crescimento vertical ocorre em 3 fases: (1) entre os primeiros 6 meses e 1 ano, (2) entre as idades de 5 e 6 anos e (3) entre as idades de 9 e 12 anos. Paralelamente a esses períodos temos exatamente as respectivas fases dentárias: (1) erupção dos primeiros dentes decíduos, (2) erupção e contato dos primeiros molares permanentes e (3) erupção e contato oclusal dos segundos molares, que influenciam a função mastigatória (23).

Alterações congênitas ou adquiridas no desenvolvimento das ATM podem representar fatores etiológicos para disfunções temporomandibulares (3). As malformações adquiridas da ATM podem ocorrer secundariamente a traumas ou

doenças sistêmicas que promovam distúrbios de crescimento associados, como artrite idiopática juvenil ou as displasias esqueléticas (13).

A disfunção temporomandibular (DTM) é uma disfunção do sistema mastigatório, definida como um conjunto de distúrbios que envolvem os músculos mastigatórios, a articulação temporomandibular e tecidos associados. É um problema de saúde pública significativo que afeta aproximadamente 5% a 12% da população e representa a segunda condição musculoesquelética mais comum (depois da dor lombar crônica) que resulta em dor e interfere em alguma função. Os principais sintomas dessa disfunção são dores na face, na ATM e em músculos mastigatórios, além de dores na cabeça. Associados a esses sintomas os pacientes podem apresentar dificuldade para mastigar e limitação da abertura de boca (2).

A DTM tem etiologia complexa e multifatorial. Os vários fatores que podem contribuir para esse transtorno são agrupados em três categorias: fatores predisponentes, fatores iniciadores e fatores perpetuadores. Os predisponentes aumentam o risco de desenvolver DTM enquanto os iniciadores estão relacionados à manifestação clínica da doença. Os fatores perpetuadores interferem na progressão da DTM, podendo levar à cura ou cronificação da doença. Em alguns casos, um único fator pode servir a uma ou todas essas funções (3).

Algumas alterações craniofaciais e oclusais estão incluídas dentre os fatores relacionados à disfunção do sistema mastigatório, podendo ter um papel tanto na suscetibilidade quanto na perpetuação da doença. Nesse sentido, as alterações ósseas de pacientes com displasias esqueléticas poderiam configurar como fatores predisponentes (2).

2.2 CARACTERÍSTICAS ÓSSEAS NA OSTEOGÊNESE IMPERFEITA

A Osteogênese Imperfeita (OI) é um grupo de displasias ósseas hereditárias fenotípica e geneticamente heterogênea. Clinicamente, a OI é caracterizada pelo aumento da fragilidade e baixa massa óssea. A gravidade da doença pode variar desde formas mais graves, com fraturas que já ocorrem na vida intrauterina, deformidades esqueléticas importantes e óbito neonatal, até casos com manifestações clínicas discretas e poucas ou nenhuma fratura óssea ao longo da vida. Além disso, alterações extra-esqueléticas podem estar associadas, tais como esclera

azulada, frouxidão ligamentar, hipotonia muscular, dentinogênese imperfeita (DGI), anormalidades nos sistemas cardiovascular e pulmonar, perda auditiva e má oclusão dentária (9).

Em cerca de 85% dos casos a OI é decorrente de variantes causativas nos genes (COL1A1 e COL1A2), que codificam o colágeno tipo I afetando a quantidade ou a estrutura do colágeno, a principal proteína da matriz extracelular do tecido ósseo. Em cerca de 15% dos pacientes, entretanto, as alterações são encontradas em uma ampla variedade de outros genes, que codificam proteínas envolvidas na síntese, processamento, secreção e/ou modificação pós-traducional do colágeno tipo I, bem como em outras proteínas que atuam na mineralização e regulam a atividade dos osteoblastos (8)(24).

A primeira classificação da OI foi descrita por Sillence, em 1979 e compreendia quatro tipos de OI (I-IV) baseado nas manifestações clínico-radiológicas, hereditárias e na gravidade da doença. A classificação original incluía apenas os casos com modo de herança autossômico dominante (6). O avanço de estudos moleculares possibilitou a identificação de variantes causativas de OI em formas autossômicas recessivas e ligadas ao cromossomo X (8). Um melhor entendimento das bases moleculares da OI levou, portanto, à adaptação do sistema de classificação original. Atualmente duas abordagens de classificação são possíveis: uma clínica, na qual as novas formas de OI foram incluídas nos 4 tipos de Sillence de acordo com a gravidade clínica, e outra genética, na qual os tipos I-IV de Sillence são usados apenas para variantes causativas de OI em *COL1A1* ou *COL1A2* e a numeração é continuada para cada nova descoberta genética (9). De acordo com essa classificação 20 subtipos de OI estão na base de dados *Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM) (<https://www.omim.org>). Não há consenso entre as duas classificações, alguns autores propõem e utilizam a classificação genética-funcional, enquanto o *Nosology Committee of the International Skeletal Dysplasia Society* optou pela abordagem clínica e adicionou um V tipo de OI baseado em diferenças radiográficas distinguíveis dos tipos I a IV (4).

A identificação das variantes causativas de OI mostrou que o colágeno com um defeito estrutural primário tem consequências mais graves para a estrutura da matriz do que uma quantidade reduzida de colágeno normal. Assim, a OI tipo I de Sillence foi relacionada à deficiência quantitativa de colágeno estruturalmente normal, enquanto o tipo letal (tipo II), as formas graves (tipo III) e moderada (tipo IV)

apresentavam variantes patogênicas que alteravam a estrutura do colágeno (8). As moléculas de colágeno alteradas agrupam-se em fibrilas anormais, resultando em uma matriz extracelular alterada, uma das principais características relacionadas à fragilidade óssea na OI. Em alguns casos, o colágeno anormal tem sido associado à estimulação da autofagocitose, ativação de apoptose e alterações na diferenciação de osteoblastos (9).

As alterações nas características do tecido ósseo são semelhantes entre os tipos de OI, a remodelação óssea é elevada devido a um maior número de osteoblastos e osteoclastos. Estudos histomorfométricos mostraram que a diminuição da massa óssea reflete a diminuição da largura do osso cortical e do volume do osso trabecular (9)(24). A diminuição do volume do osso trabecular é devido principalmente a uma redução no número de trabéculas, mais do que na espessura dessas, embora a espessura também seja um pouco reduzida (25). O grau de mineralização da matriz óssea, entretanto, é elevado, o que resulta em aumento da densidade mineral óssea (9). A figura 3 ilustra as diferenças entre o tecido ósseo de pacientes com OI e indivíduos saudáveis.

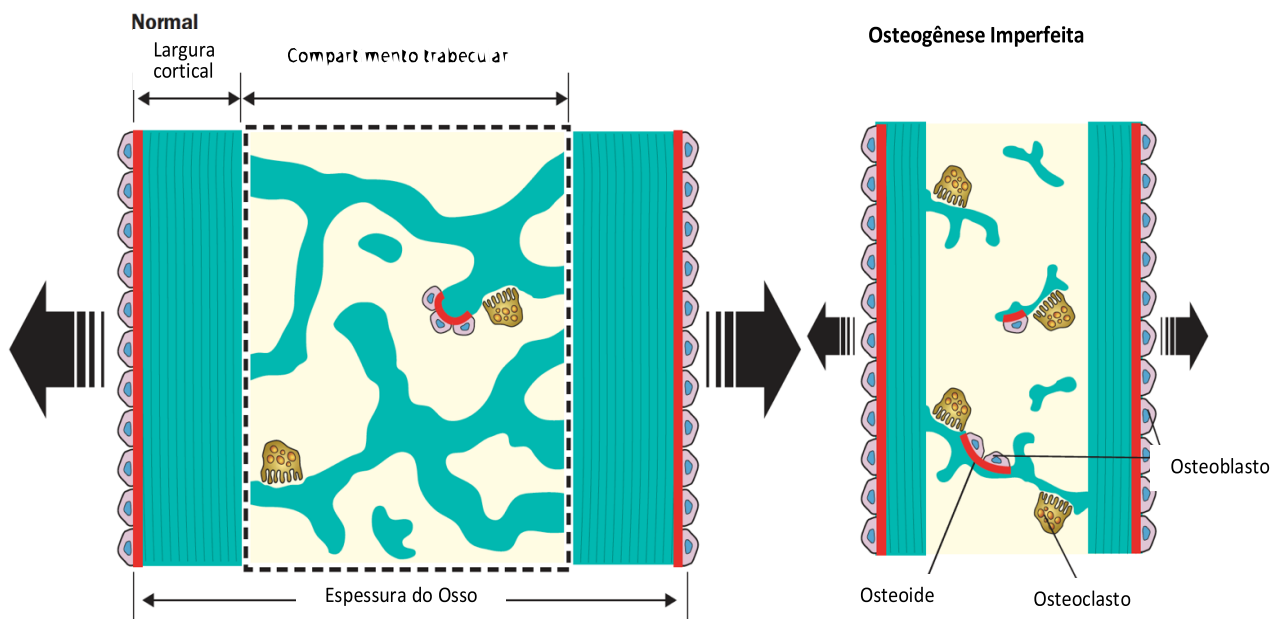


Figura 3: Diferenças na espessura do osso cortical e no número e espessura das trabéculas ósseas entre o tecido ósseo de indivíduos saudáveis e de pacientes com OI. (Adaptado de Rauch et al., 2004).

Em relação ao crescimento ósseo em crianças com OI observou-se, no osso ilíaco, uma disfunção nos três mecanismos que normalmente promovem o aumento de massa óssea durante a infância: (1) modelagem do tamanho e forma do osso, (2) produção de osso trabecular secundário por ossificação endocondral e (3)

espessamento do osso trabecular por remodelação (25). No processo de modelagem, no qual as atividades osteoblásticas e osteoclásticas não estão acopladas, a ausência ou alteração de algumas proteínas afeta o desenvolvimento e a regulação negativa dos osteoclastos, promovendo a reabsorção óssea. Acrescenta-se uma formação óssea periosteal lenta. Como resultado o tamanho do osso final é afetado e a cortical óssea desses pacientes é mais fina (24)(26). Na produção de osso trabecular, o número de trabéculas é baixo, resultado de uma baixa atividade de ossificação endocondral e não de uma perda de trabéculas, uma vez que o número de trabéculas permanece constante com o aumento da idade. Por fim, o espessamento das trabéculas em pacientes com OI na fase de crescimento é menor do que em crianças saudáveis. Isso decorre do balanço final no processo de remodelamento ósseo em que a quantidade de osso reabsorvida pelos osteoclastos pode ser igual ou maior do que a formada pelos osteoblastos (25). A taxa geral de formação óssea no osso trabecular é amplificada porque o número de osteoblastos é aumentado. No entanto, esse aumento não leva a um ganho líquido da espessura trabecular, porque a atividade de reabsorção também é aumentada. Como consequências dessas alterações nesses três mecanismos, a massa óssea de crianças com OI aumenta em uma taxa mais lenta do que crianças saudáveis em crescimento (24). Os dados destes estudos podem provavelmente ser extrapolados para o crescimento de outros ossos pois constituem o procedimento padrão atual para estudos histomorfométricos ósseos (26).

2.3 MANIFESTAÇÕES CRANIOFACIAIS E ORAIS DA OI

As alterações quantitativas e qualitativas no colágeno tipo I podem levar a alterações nos tecidos craniofaciais e dentários.

Alterações no desenvolvimento craniofacial têm sido relatadas em pacientes OI. Os pacientes podem apresentar face triangular, osso temporal protruso, osso frontal proeminente, osso occipital saliente, macrocefalia, subdesenvolvimento vertical das estruturas dentoalveolares, alteração da forma da cabeça da mandíbula, hipoplasia da maxila e alteração da relação horizontal maxilo-mandibular (10,27,28). Pacientes com OI apresentam risco aumentado em relação a população geral para uma relação oclusal de classe III, além de alta incidência de mordida aberta posterior e mordida cruzada posterior e anterior, provavelmente devido ao subdesenvolvimento vertical

das estruturas dentoalveolares e da cabeça da mandíbula (29–31). Os tipos de OI mais graves apresentam anormalidades craniofaciais marcantes como hipoplasia do terço médio da face e maxila retrognática, e também maloclusões mais severas. A malcusão Classe III tem sido atribuída à tanto a hipoplasia maxilar nas dimensões ântero-posterior e vertical bem como à hiperplasia mandibular (27). Na dentição decídua, os pacientes geralmente apresentam uma oclusão topo-a-topo que evolui para um overjet anterior negativo e uma má oclusão de Classe III na dentição permanente, na medida em que a mandíbula exibe um aumento do prognatismo durante o crescimento (30). Estudo recente também sugere que a gravidade da maloclusão pode estar relacionada ao tipo de variante causativa da OI (32).

Em relação às anomalias dentárias associadas a OI, são relatadas na literatura: dentinogênese imperfeita (DGI), dentes impactados, erupção ectópica, agenesia dentária, taurodontia e atraso na cronologia de erupção dentária (27,33)(34–36). Estudos mais recentes tem sugerido que algumas anomalias dentárias na OI possam ser causada pelo tratamento farmacológico com bisfosfonatos iniciado antes dos dois anos de idade (37,38).

A DGI é uma das anomalias dentárias mais comuns na OI. Dependendo do tipo de OI, a prevalência é de 8% a 100%. Pacientes com OI mais grave geralmente têm também um quadro dentário mais grave (34). Os dentes com DGI apresentam alteração na coloração, que pode variar de cinza claro a escuro, com diferentes tons de amarelo (30). Geralmente, os dentes decíduos são mais gravemente afetados do que a dentição permanente (27). Dentes afetados por DGI podem ter dimensões menores e radiograficamente é observada constrição na junção cimento-esmalte, raízes finas e câmaras pulpares e canais radiculares com volume reduzido ou obliterados (39). Histologicamente, observa-se uma camada normal de dentina do manto e uma dentina circumpulpar com diminuição dos túbulos dentinários e orientação alterada. Os pacientes com DGI apresentam frequentemente perda do esmalte provavelmente devido a fraqueza intrínseca da própria dentina e alteração na junção amelo-dentinária. A perda de esmalte pode ocorrer principalmente na dentição decídua e está geralmente associada a sensibilidade por exposição da dentina subjacente (27). Em alguns casos pode também ocorrer desgaste dos tecidos dentários que potencialmente podem ocasionar perda de dimensão vertical de oclusão e diminuição da capacidade mastigatória dos pacientes.

A prevalência de agenesia dentária é alta em pacientes com OI, sendo mais frequentes em pacientes com DGI e com doença grave (tipo III). A agenesia dentária é definida pela ausência congênita de um ou mais dentes permanentes. É classificada como hipodontia quando há agenesia de menos de seis dentes, e como oligodontia quando há ausência congênita de seis ou mais dentes permanentes, excluindo terceiros molares (40). O colágeno tipo I constitui cerca de 90% do material orgânico da dentina consiste. Por isso, variantes patogênicas em qualquer um dos genes do colágeno I podem afetar o desenvolvimento dentário. Isso explica por que muitos indivíduos com OI exibem ausência congênita de dentes. Um estudo recente identificou que agenesia dentária foi encontrada em 17% dos pacientes com OI, sendo mais frequente em pacientes com DGI. Além disso relatou que a oligodontia está associada com alteração qualitativa do colágeno tipo I (35).

De maneira geral, o grau das manifestações orais parecem ser mais graves na OI tipo III, pois este tipo está associado a lesões craniofaciais mais graves e maior prevalência de DGI do que formas mais leves de OI, como OI tipo I e IV (30). A presença de anomalias dentárias assim como as manifestações craniofaciais e maloclusão pode prejudicar o funcionamento do sistema mastigatório nos paciente com OI (27).

2.4 TRATAMENTO DA OI E EFEITOS DOS BISFOSFONATOS NO OSSO TRABECULAR

A OI é uma doença que não tem cura e o tratamento multidisciplinar é importante para melhorar a qualidade de vida dos pacientes. As alternativas são variadas e devem ser individualizadas, dependendo da gravidade da OI, grau de deficiência física e idade do indivíduo. O manejo ortopédico do paciente é fundamental. Envolve tanto intervenções cirúrgicas para correção de fraturas e colocação de órteses para suporte de crescimento dos membros inferiores quanto a fisioterapia e a terapia ocupacional para controle da dor musculoesquelética. Tratamentos farmacológicos incluindo hormônio do crescimento, calcitonina, hormônio da paratireoide e vitaminas têm sido realizados na tentativa de reduzir fraturas e deformidades na OI. A administração oral e intravenosa de bisfosfonatos são atualmente os medicamentos mais usados para OI, uma vez que os estudos com esses fármacos têm mostrado consistentemente melhorias na densidade mineral óssea dos pacientes (41).

O pamidronato é um membro da família dos bisfosfonatos, fármacos que são potentes agentes antirreabsortivos. A infusão intravenosa de pamidronato é hoje o tratamento farmacológico de referência de crianças com OI e tem por objetivo melhorar a resistência óssea. A resistência do osso depende das propriedades do tecido ósseo (qualidade), da massa óssea (quantidade) e da arquitetura óssea (distribuição). A matriz óssea desorganizada e na osteogênese imperfeita não é alterada diretamente pelo pamidronato (9). Na verdade, os bisfosfonatos são depositados na superfície do osso, onde por endocitose são reabsorvidos por células precursoras ou osteoclastos maduros induzindo a morte celular por apoptose (8). Sua atividade antirreabsortiva aumenta, então, primariamente a massa óssea, ao neutralizar o alto turnover que o osso sofre na OI (24). A expectativa do tratamento é de que um volume aumentado de osso, mesmo de qualidade prejudicada, seja benéfico para a resistência óssea (8).

Existem evidências claras de que os bisfosfonatos melhoram também a microarquitetura óssea. Estudos demonstraram que o volume ósseo aumenta devido ao aumento do número de trabéculas ósseas sem mudanças significativas na espessura dessas trabéculas (26). Entretanto, melhorar a arquitetura óssea pode não ser suficiente para superar o risco aumentado de fratura devido às propriedades alteradas do material ósseo, particularmente em crianças afetadas mais gravemente (9).

No esqueleto em crescimento o pamidronato tem um efeito duplo, tanto no processo de remodelação quanto na formação óssea. Na remodelação os osteoblastos estão diretamente acoplados aos osteoclastos, formando assim as unidades de remodelação. Conseqüentemente, ambos os processos de reabsorção e aposição óssea são inibidos levando a uma redução dessa atividade no osso trabecular. A desaceleração na remodelação contribui para aumentar a resistência óssea pois cada evento de remodelação cria uma fraqueza tecidual transitória. Estudos demonstram que o efeito na remodelação é proporcional ao tempo de tratamento. A diminuição na atividade de remodelação é maior em pacientes que recebem infusão de pamidronato por um tempo maior. Entretanto, essa diminuição na atividade não levará por si só a um grande aumento na quantidade de osso, a menos que haja um balanço positivo na remodelação (26).

Na formação óssea, entretanto, osteoclastos e osteoblastos são ativos em diferentes superfícies e, portanto, são desacopladas (19). Nesse caso, durante o

tratamento com pamidronato a reabsorção é inibida e a formação óssea é direcionada e contínua. Portanto, o aumento da massa óssea em crianças e adolescentes é favorecido porque tanto a largura cortical quanto o número trabecular aumentam. Esses efeitos refletem a influência do tratamento na modelagem cortical e na ossificação endocondral, respectivamente (26). Embora o tratamento com pamidronato provoque um aumento no número de trabéculas no osso em crescimento, o mesmo efeito não é observado na espessura das trabéculas. A espessura trabecular é determinada pelo processo de remodelação. A inibição da ação dos osteoclastos pelo pamidronato reduz o número de unidades de remodelação e, portanto, não altera a espessura das trabéculas.

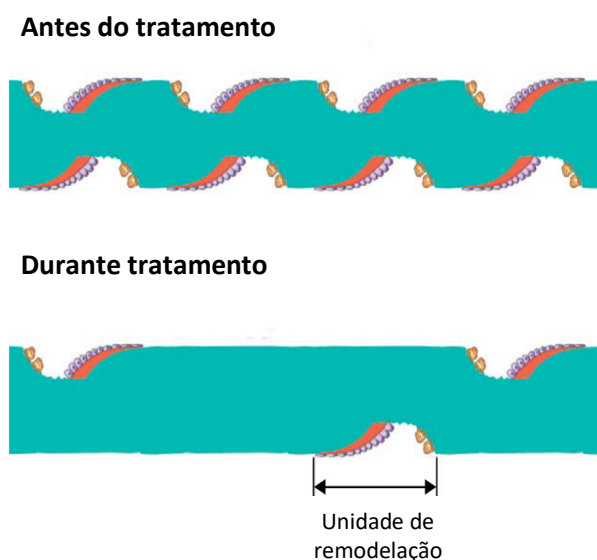


Figura 4: Ação do pamidronato nas unidades de remodelação nas trabéculas ósseas. (Adaptado de Rauch et al., 2004).

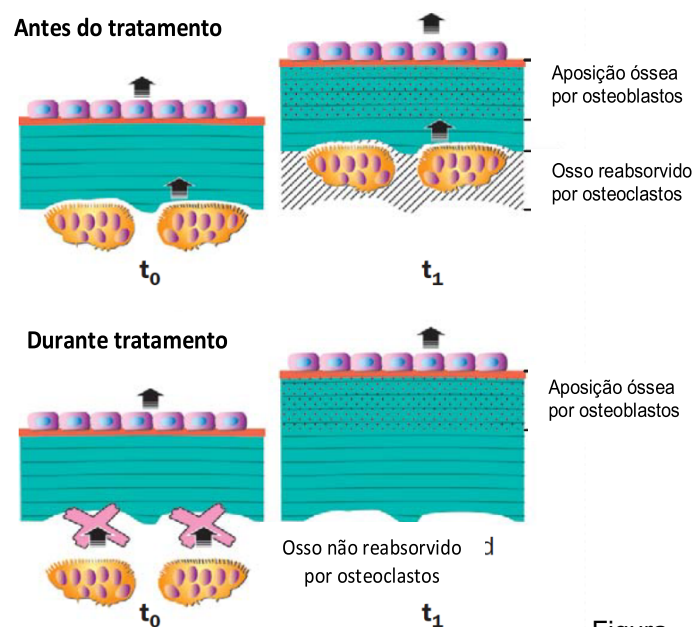


Figura 5: Ação do pamidronato na formação óssea cortical. (Adaptado de Rauch et al., 2004)

O número de trabéculas aumenta em função do tratamento com pamidronato. Durante o crescimento, as trabéculas primárias são formadas logo abaixo da camada cartilaginosa. Cerca de 80% dessas trabéculas primárias são reabsorvidas no processo de remodelação e substituídas por osso trabecular secundário. A inibição da atividade osteoclástica na terapia antirreabsorptiva, provavelmente faz com que uma proporção maior de trabéculas primárias “sobreviva” e se tornem trabéculas secundárias (18,26). A figura 6 demonstra esse processo.

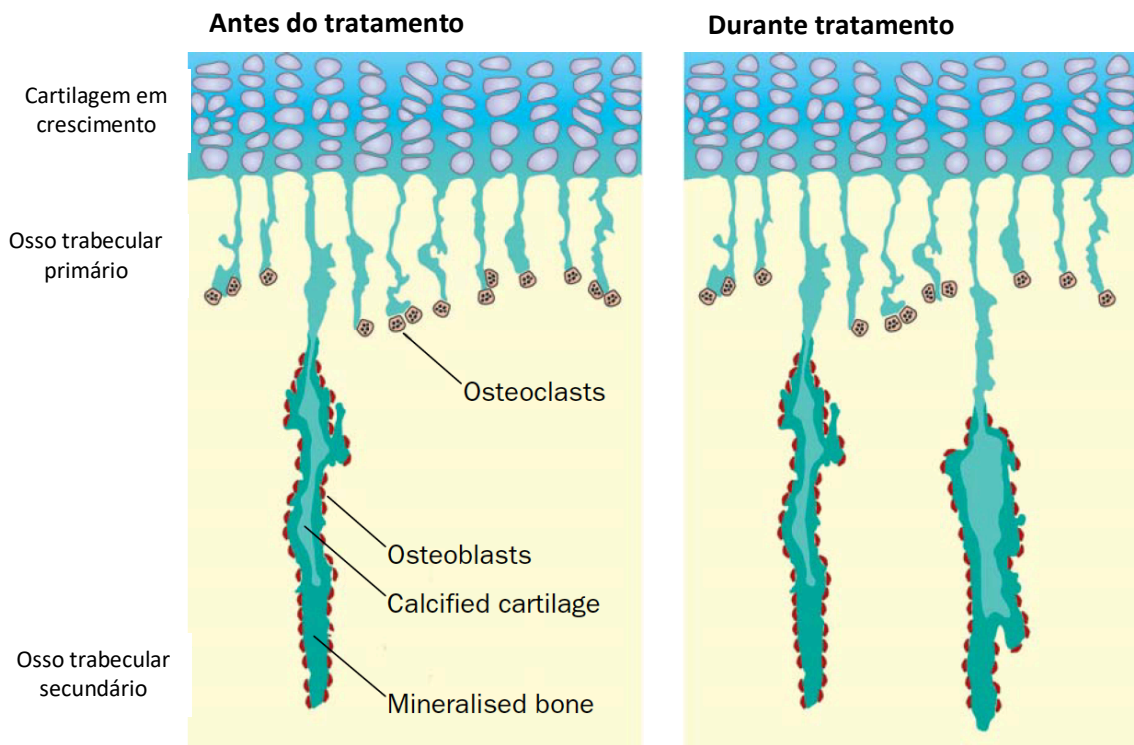


Figura 6: Ação do pamidronato no aumento do número de trabéculas por conservação de trabéculas do osso trabecular primário. (Adaptado de Rauch et al., 2004)

A diminuição prolongada da reabsorção também pode levar a um aumento da densidade mineral. A cartilagem calcificada não é completamente removida e o acúmulo de remanescentes no osso trabecular contribui para aumentar também os resultados de densitometria óssea (24).

2.5 AVALIAÇÃO DO OSSO TRABECULAR POR DIMENSÃO FRACTAL

O padrão ósseo trabecular pode ser considerada uma ferramenta de avaliação para doenças que afetam o osso. Pacheco et al demonstraram que a microarquitetura trabecular complexa da mandíbula, quando afetada por doenças sistêmicas que alteram o tecido ósseo, pode ser avaliada pela análise da dimensão fractal (42).

A dimensão fractal (DF) é uma das particularidades de estruturas complexas que não podem ser calculadas pela matemática convencional. Usando os conceitos de geometria fractal essas estruturas podem ser analisadas. As técnicas de análise fractal tem sido aplicadas no campo da geologia para descrever a sedimentação e formação de rochas e propagação de fraturas, e na análise de meios porosos, e recentemente foram popularizadas nas ciências biológicas (43). Essa técnica provou ser eficiente na avaliação da qualidade óssea em vários ossos como o rádio no pulso,

o calcâneo no pé e diversas regiões da mandíbula (cortical e trabecular) (44)(45)(46)(47).

O osso trabecular tem um padrão de estrutura fractal. As estruturas fractais como o osso possuem outras características como a auto-semelhança e a dimensão. A auto-semelhança é a propriedade de manutenção do formato de uma estrutura independente da escala utilizada para observação. Mesmo que a estrutura analisada seja observada em escalas cada vez menores, a forma original se mantém. Já a medida de dimensão de uma estrutura fractal não é uma medida linear, mas corresponde ao espaço que ela ocupa. A análise dessa geometria fractal por meio do cálculo da DF permite então que se avalie a complexidade do osso trabecular (48).

Existem alguns métodos de cálculo da DF. O método box counting é simples e foi desenvolvido para análise de imagens binárias. Por isso é utilizado em radiografias, que por serem compostas por tons de cinza, podem ser convertidas em imagens binárias para avaliação. O algoritmo para o cálculo da DF por esse método considera a imagem coberta por um conjunto de quadrados, e calcula o número de quadrados necessários para cobrir toda a figura. Esse padrão varia conforme a complexidade da imagem (48).

Na região de cabeça da mandíbula a DF foi utilizada para avaliar a microestrutura de pacientes adultos com alterações degenerativas locais e de indivíduos saudáveis (47). A DF foi também utilizada na caracterização do osso trabecular em outras regiões da mandíbula que não o côndilo em pacientes com OI e com osteoporose (46)(45). Não foi encontrado na literatura descrição da dimensão fractal na cabeça de mandíbula de crianças e adolescentes saudáveis ou com OI.

A análise de DF em exames de imagens pode ser realizada em tomografias ou radiografias convencionais. O uso de imagem desempenha um papel importante na detecção de alterações dos tecidos ósseos que constituem a ATM. A tomografia computadorizada de feixe cônico fornece imagens ideais para essa avaliação (12), contudo, historicamente a radiografia plana, a radiografia panorâmica (RP), a tomografia linear também têm sido utilizadas para avaliar esses componentes (49)(50). A RP apresenta fatores que influenciam a apresentação da imagem bidimensional como sobreposições anatômicas, ângulo de projeção do feixe e mudanças de posição do paciente. Por outro lado, estudo anterior demonstrou que não houve diferença significativa na acurácia do diagnóstico entre a RP e a tomografia para a detecção de alterações morfológicas ósseas na ATM (51).

A RP, complementar ao exame clínico, tem sido considerada uma importante ferramenta clínica para o diagnóstico das alterações orofaciais na OI. É uma ferramenta acessível, com exigência de radiação relativamente baixa e de baixo custo que permite uma avaliação abrangente do complexo maxilomandibular (52). A RP também pode ser utilizada na avaliação da microestrutura óssea da região mandibular. Essa avaliação pode ser feita por meio de índices histomorfométricos e da análise da DF. A arquitetura do osso trabecular é caracterizada pela porosidade, espessura e disposição das trabéculas. Esse arranjo exhibe propriedades fractais que permitem que a microestrutura e densidade óssea sejam bem avaliadas por DF em radiografias bidimensionais. Valores maiores de DF representam arquitetura óssea mais complexa com trabéculas mais densas e menos porosas (43).

2.6 AVALIAÇÃO CLÍNICA DOS PACIENTES COM OI E QUALIDADE DE VIDA

As características clínicas da OI e o tratamento da doença afetam não só a saúde dos pacientes, mas também a qualidade de vida destes (53). Segundo definição da Organização Mundial da Saúde, qualidade de vida (QV) é a percepção do indivíduo de sua inserção na vida, no contexto da cultura e sistemas de valores nos quais ele vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações. Nessa perspectiva, saúde não se relaciona apenas com a condição física, mas também com a condição mental e social de uma pessoa. Este amplo conceito destaca a visão de que a qualidade de vida é subjetiva, inclui facetas positivas e negativas da vida e é multidimensional. A complexidade desse construto reflete-se nos 6 domínios que compõem a QV: meio ambiente, aspectos físicos, psicológicos, nível de independência, relações sociais e crenças pessoais (54). Nesse contexto a QV reflete a natureza subjetiva da autoavaliação, que está imersa no contexto cultural, social e de meio ambiente. O foco não é a natureza objetiva do meio ambiente, do estado funcional de um organismo ou do estado psicológico, ou ainda como um profissional de saúde avalia essas dimensões, mas é a percepção do próprio paciente sobre todos esses fatores (55).

Qualidade de vida relacionada à Saúde e Qualidade de vida relacionada à Saúde Bucal

Aspectos relevantes relacionados à saúde podem ser considerados separadamente na análise da QV sob os critérios da Qualidade de Vida relacionada à Saúde (QVRS). Essa análise enfoca “o valor atribuído à vida, ponderado pelas deteriorações funcionais; as percepções e condições sociais que são induzidas pela doença, agravos, tratamentos; e a organização política e econômica do sistema assistencial” (56). A análise pode ainda ser mais aprofundada, por exemplo em como as condições orais e orofaciais impactam nos aspectos físicos, psicológicos e sociais da QV e da saúde em geral. Nesse caso é denominado Qualidade de Vida relacionado à Saúde Bucal (QVRSB) (57). A figura 7 demonstra o aprofundamento da análise da QV em relação aos aspectos relevantes da saúde bucal.

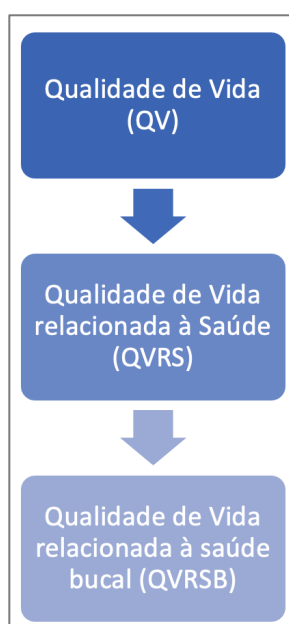


Figura 7: Aprofundamento da análise de qualidade de vida.

Estudos prévios demonstraram que alterações orofaciais como doença cárie, gengivite e maloclusão em crianças em geral exercem um impacto negativo na QV (58–60). Em relação aos pacientes com OI as pesquisas e o cuidado concentram-se principalmente nos resultados ortopédicos, genéticos e farmacológicos. Entretanto, a QV também já foi reconhecida como um importante resultado para esses pacientes e sua avaliação como uma ferramenta que possibilita dimensionar os ganhos com o tratamento da doença (61).

Estudos realizados entre pacientes com OI observaram uma variabilidade de percepção da QV geral, apontando o domínio de função física como aquele com a maior contribuição para impacto na QV. Tanto em crianças e quanto em adultos com OI, os estudos demonstram que a QV física parece ser menor do que a população geral. Por outro lado, a QV mental e psicossocial é igual ou melhor em indivíduos com OI do que a população em geral (53,61–63). Alguns estudos relatam que pacientes com OI mais grave apresentam pior QV física, mas QV mental semelhante à de indivíduos com OI leve indicando que a disfunção física influencia a QV física, mas não mental (61). Outros, entretanto, demonstram que não há diferenças nos domínios de QV em função da gravidade da OI e apesar da carga física associada à doença, a qualidade de vida e o bem-estar psicológico dos pacientes são bons (64).

A avaliação da QVRS mostra resultados semelhantes da avaliação da QV geral. Estudo realizado no Canadá que avaliou especificamente a QVRS entre pacientes com OI em tratamento demonstrou que as melhorias visíveis na intensidade da dor de crianças e adolescentes ao longo do ciclo dos bisfosfonatos refletem-se na avaliação do domínio físico da qualidade de vida (63). Estudo realizado no Brasil também avaliando especificamente a QVRS demonstrou que, a QV no domínio físico é pior entre crianças e adolescentes com OI mais grave (65).

Apesar da presença frequente de alterações craniofaciais e orodentais em pacientes com OI, a avaliação da QVRSB, que proporcionaria uma análise direcionada ao impacto das condições orofaciais nesses pacientes, é pouco relatada na literatura. As condições craniofaciais da OI podem também resultar em dor musculoesquelética e disfunção do sistema mastigatório (11). A dor musculoesquelética aguda e crônica é um grande problema na OI, que pode apresentar vários desafios para os pacientes que necessitam desde cedo de adaptação a essa realidade (63). Na literatura, somente três estudos específicos avaliaram a relação entre as alterações craniofaciais e orodentais e a QVRSB, um realizado com adultos (66) e outros dois com crianças e adolescentes (53,67)(68). De maneira geral todos corroboram com os resultados encontrados na avaliação da QV geral e da QVRS, demonstrando correlação entre a gravidade da OI e o impacto nos domínios físicos da QV. Algumas análises revelam características específicas das faixas etárias avaliadas (53) ou de condições orais específicas como a presença de maloclusão e dentinogênese imperfeita (67,68).

Instrumentos para avaliação da Qualidade de vida relacionada à Saúde Bucal

Desde 1995 quando a Organização Mundial da Saúde reuniu um consórcio de pesquisadores para discutir a avaliação da QV diversos instrumentos têm sido propostos, sendo administrados por entrevistadores ou auto-administráveis. Esses instrumentos podem ser divididos em dois grupos: genéricos e específicos. Os instrumentos genéricos são utilizados na avaliação da QV da população em geral (56). Os instrumentos específicos são capazes de avaliar, de forma mais precisa determinados aspectos da QV, proporcionando maior capacidade de detecção de melhora ou piora do aspecto em estudo.

Os instrumentos de avaliação da QVRSB são documentos específicos que detectam os aspectos funcionais e psicossociais resultados de distúrbios bucais e destinam-se a complementar indicadores para fornecer um panorama abrangente da saúde dos indivíduos e populações (69).

Uma série de instrumentos tem demonstrado que, com técnicas e questionários adequados, é possível obter informações válidas e confiáveis das crianças relacionadas à sua saúde bucal e qualidade de vida (70). Esses instrumentos, como o Child Perception Questionnaire (CPQ) são adequados às diversas faixas etárias e têm sido aplicados em crianças e adolescentes com uma variedade de alterações orais e faciais, inclusive OI (58). O CPQ foi o primeiro questionário desenvolvido especificamente para avaliação da QVRSB na população pediátrica, fruto da necessidade de um instrumento adequado à estrutura do autoconceito e das cognições de saúde das crianças, que dependente tanto da idade como do resultado de contínuo desenvolvimento cognitivo, desenvolvimento emocional, social e da linguagem delas. Esse instrumento, subdividido em dois questionários, pode ser aplicado em crianças de 8 a 14 anos de idade, considerando-se que as crianças desenvolvem habilidades de pensamento abstrato e autojulgamento a partir de 6 anos, mas desenvolvem o conceito de tempo e entendem a frequência de eventos por volta de 8 anos (57). Atualmente existem aproximadamente 18 instrumentos para avaliação de QVRSB em crianças e adolescentes, sendo os questionários CPQ 8-10 e CPQ 11-14, específicos para as faixas etárias de 8 a 10 anos e 11 a 14 anos respectivamente, um dos mais bem avaliados e tendo sido validados para uma série de patologias dentárias e orofaciais, como cárie, defeitos de esmalte, fluorose, má

oclusão e distúrbios craniofaciais (70). Esses instrumentos fazem parte do Child Oral Health Quality of Life, que considera não só a percepção das crianças medida com os questionários CPQ8–10 ou CPQ11–14), mas também a dos pais com Parental-Caregiver Perceptions Questionnaire, e o impacto dos problemas bucais da criança na família com a Family Impact Scale (57).

Inicialmente os questionários CPQ 8-10 e CPQ 11-14 foram construídos com 29 e 37 perguntas respectivamente. Para facilitar o uso em ambientes clínicos e de saúde de base populacional, com o objetivo de ampliar a aplicação dos questionários, reduzir tempo e custos envolvidos na aplicação e diminuir a probabilidade de itens não respondidos, foram desenvolvidas as formas curtas contendo 16 e 8 itens (Short Forms – SF16 e SF8), que demonstraram excelente validade (71).

O contexto cultural e linguístico no qual o instrumento de avaliação da QVRSB é utilizado pode influenciar a validade e a confiabilidade dos resultados obtidos. É importante que além do instrumento ser traduzido para o idioma do país que seja precisamente adaptado às características socioculturais da população, permitindo uma correta avaliação. Respeitando essas características, os questionários CPQ 8-10 e CPQ 11-14 foram traduzidos para o português do Brasil e adaptados culturalmente, além de validados para aplicação em crianças e adolescentes brasileiros (69,72,73). São questionários de auto preenchimento com questões de múltipla escolha que abrangem quatro domínios relacionados a QV: sintomas orais, limitações funcionais, bem-estar emocional e bem-estar social (73). As formas curtas desses questionários também foram traduzida, adaptadas e validadas para aplicação em crianças e adolescentes brasileiros e apresentam boas propriedades psicométricas para avaliar a QVRSB (58,74).

3 PROBLEMAS E HIPÓTESES

Diante das evidências científicas levantadas sobre o desenvolvimento craniofacial e as alterações nos tecidos ósseos em indivíduos com Osteogênese Imperfeita, foram levantadas questões relacionadas à influência da doença e seu tratamento no desenvolvimento e funcionamento da articulação temporomandibular de adolescentes. Foram também levantadas questões sobre o impacto das alterações orofaciais características da OI na qualidade de vida relacionada a saúde bucal de crianças e adolescentes com OI.

3.1 Avaliação do trabeculado ósseo na cabeça da mandíbula

Problema: A análise da dimensão fractal de uma imagem radiográfica permite avaliar a complexidade e organização da microestrutura óssea. Pacientes com osteogênese imperfeita apresentam alteração da microestrutura óssea. O tratamento com infusão de pamidronato poderia alterar essa organização estrutural do tecido ósseo.

Hipótese 1: A dimensão fractal do trabeculado ósseo da cabeça da mandíbula de pacientes com osteogênese imperfeita reflete uma organização tecidual diferente de pacientes sem osteogênese imperfeita.

Hipótese 2: A dimensão fractal da cabeça da mandíbula de pacientes com osteogênese imperfeita tratados com pamidronato dissódico durante a fase de crescimento e desenvolvimento da articulação temporomandibular é semelhante à dimensão fractal de indivíduos sem osteogênese imperfeita.

3.2 Avaliação da qualidade de vida relacionada a saúde bucal de crianças e adolescentes com OI

Problema 1: Embora muitos pacientes com OI tenham alterações esqueléticas orofaciais, não é frequente a descrição na literatura de patologias relacionadas ao funcionamento do sistema estomatognático.

Hipótese: As alterações funcionais no sistema estomatognático são frequentes nos pacientes com OI, porém não são relatadas porque os sinais e sintomas neste grupo não têm sido avaliados segundo critérios diagnósticos validados.

Problema 2: A dor óssea é um sintoma frequente em pacientes com OI. A dor orofacial musculoesquelética é o principal sintoma entre os pacientes com disfunções do sistema mastigatórios. A dor não é puramente um processo sensorial, mas é sempre acompanhada por aspectos cognitivos, emocionais e comportamentais que influenciam a forma como um paciente reage e relata os sintomas. Alterações psicossociais e emocionais são mais frequentes em pacientes com disfunção do sistema estomatognático do que a população geral e impactam diretamente a qualidade de vida desses pacientes.

Hipótese 1: Crianças e adolescentes com osteogênese imperfeita têm alterações psicossociais e emocionais relacionadas ao sistema mastigatório e suas disfunções que impactam negativamente na sua qualidade de vida.

Hipótese 2: Alterações orofaciais características da OI impactam negativamente na percepção da qualidade de vida de crianças e adolescentes com osteogênese imperfeita.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Caracterizar radiograficamente o tecido ósseo da articulação temporomandibular, bem como as alterações na qualidade de vida decorrentes de manifestações orofaciais da Osteogênese Imperfeita em crianças e adolescentes acompanhados na Clínica de Atenção Odontológica para Doenças Raras, na Unidade de Saúde Bucal e no Serviço de Endocrinologia Pediátrica do Hospital Universitário de Brasília.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

4.2.1 Avaliação do trabeculado ósseo na cabeça da mandíbula

– Avaliar a dimensão fractal na cabeça da mandíbula em radiografias panorâmicas dos pacientes com Osteogênese Imperfeita em tratamento com pamidronato dissódico intravenoso e acompanhados na Clínica de Atenção Odontológica a Doenças Raras do Hospital Universitário de Brasília.

– Verificar se a idade de início do tratamento com pamidronato dissódico em relação às fases de desenvolvimento da articulação temporomandibular interfere na dimensão fractal do osso trabecular da cabeça da mandíbula de pacientes com osteogênese imperfeita.

– Verificar se a dose acumulada de pamidronato dissódico recebidas pelos pacientes interfere na dimensão fractal da cabeça da mandíbula de pacientes com osteogênese imperfeita.

– Comparar a dimensão fractal de adolescentes com osteogênese imperfeita e tratados com pamidronato dissódico com adolescentes sem osteogênese imperfeita.

4.2.2 Avaliação da qualidade de vida relacionada a saúde bucal de crianças e adolescentes com OI

– Avaliar o índice de qualidade de vida relacionado a saúde bucal de pacientes com OI e tratados com pamidronato dissódico.

– Avaliar a relação entre a presença de manifestações orofaciais de OI com o índice de qualidade de vida relacionado a saúde bucal e seus domínios de avaliação.

O método e resultados da avaliação do trabeculado ósseo da cabeça da mandíbula e da análise de qualidade de vida serão apresentados sob a forma de artigos científicos em dois capítulos separados.

5 AVALIAÇÃO DO TRABECULADO ÓSSEO NA CABEÇA DA MANDÍBULA

Os resultados da avaliação do trabeculado ósseo da cabeça da mandíbula em crianças e adolescentes com OI foram publicados no periódico *Calcified Tissue International*, vol. 110, ano 2022, com o título “***Pamidronate therapy increases trabecular bone complexity of mandibular condyles in individuals with osteogenesis imperfecta***”, sob doi 10.1007/s00223-021-00915-3 e que está disponível para consulta online livre no link: <https://rdcu.be/czZsV> .

Pamidronate therapy increases trabecular bone complexity of mandibular condyles in individuals with osteogenesis imperfecta

1- Pantoja, Leticia L. Quirino

ORCID: 0000-0002-5973-1516

Email: lqpantoja@gmail.com

Oral Care Center for Inherited Diseases, University Hospital of Brasília University of Brasília, Brasília-DF, Brazil.

2- Lustosa, Mariana

ORCID: 0000-0002-1547-1388

Email : marianalustosaguedes2013@gmail.com

Oral Care Center for Inherited Diseases, University Hospital of University of Brasília, Brasília-DF, Brazil.

3- Yamaguti, Paulo Márcio

ORCID: 000-0002-9366-3852

Email: paulomarcioyamaguti@gmail.com

Oral Care Center for Inherited Diseases, University Hospital of University of Brasília, Brasília-DF, Brazil.

4- Rosa, Lídia S.

ORCID: 0000-0001-7225-9837

Email: lidiarosa.lr@gmail.com

Laboratory of Oral Histopathology, Faculty of Healthy Science, University of Brasília Brasília-DF, Brazil

5- Leite, André Ferreira

ORCID: 0000-0002-7803-4740

Email: andreleite@unb.br

Oral Care Center for Inherited Diseases, University Hospital of Brasília University of Brasília, Brasília-DF, Brazil.

University of Brasília, Faculty of Healthy Science, Department of Radiology, Brasília-DF, Brazil

6- Figueiredo, Paulo Tadeu S.

ORCID: 0000-0002-7285-7869

Email: paulofigueiredo@unb.br

Oral Care Center for Inherited Diseases, University Hospital of University of Brasília, Brasília-DF, Brazil.

University of Brasília, Faculty of Healthy Science, Department of Radiology, Brasília-DF, Brazil

7- Castro, Luiz Claudio

ORCID: 0000-0002-9166-1837

Email: lc-castro@uol.com.br

Pediatric Endocrinology Department, University Hospital of University of Brasília, Brasília-DF, Brazil.

8- Acevedo, Ana Carolina (**corresponding author**)

ORCID: 0000-0001-7110-7110

Email: acevpoppe@gmail.com

Oral Care Center for Inherited Diseases, University Hospital of University of Brasília, Brasília-DF, Brazil.

Laboratory of Oral Histopathology, Faculty of Healthy Science, University of Brasília Brasília-DF, Brazil

Received: 29 July 2021 / Accepted: 8 September 2021 / Published online: 22 October 2021

ABSTRACT

Patients with Osteogenesis Imperfecta (OI) present extra-skeletal manifestations, including important orodental and craniofacial features as dentinogenesis imperfecta, dental agenesis, failure of maxilla growth and hypotonia of masticatory muscles. These features may compromise vital functions speech and mastication. Studies have demonstrated that cyclic pamidronate infusion, the standard therapy for patients with moderate to severe OI, influences the histomorphometric pattern of different body bones. The present study aimed to investigate the condyle trabecular bone pattern in OI patients. We used fractal dimension (FD) analysis on dental panoramic radiographic images to characterize the mandibular condyle trabecular bone in adolescents diagnosed with OI and treated with pamidronate. Imaging exam of 33 adolescents of both sexes, aged between 12 and 17 years, were analyzed and compared with 99 age- and sex-matched healthy adolescents. FD in patients was significantly lower (1.23 ± 0.15) than in healthy controls (1.29 ± 0.11 ; $p < 0.01$). Type of OI, age at treatment onset, and the duration of therapy were variables that showed a statistically significant effect on the FD results. This study demonstrated that the bone architecture of mandibular condyles may be altered in pediatric patients with moderate and severe forms of OI. Also, pamidronate treatment seems to have a positive effect on condyle trabecular bone in these patients. This is supported by our

finding that FD values were positively influenced by the length of cyclic pamidronate treatment at the time of imaging, as well as by the age of the individual at treatment onset.

INTRODUCTION

Osteogenesis imperfecta (OI) is a heterogeneous group of rare genetic disorders characterized by different degrees of low bone mass and increased susceptibility to fractures [1, 2]. Its incidence is estimated to be 1:10,000 to 20,000 newborns, according to different population studies [3]. In 85–90% of individuals, OI is caused by autosomal dominant genetic variants in the genes encoding type I collagen α -1 and α -2 chains. These variants lead to the production of a smaller amount of type I collagen or production of type I collagen with an abnormal structure. The recessive forms represent around 10% of the OI cases, and results from variants affecting other genes that encode proteins involved in the synthesis, processing, secretion and post-translational modification of type I collagen, as well as proteins that play a role in bone mineralization or the regulation of osteoblast differentiation and activity [4, 5].

The first classification of OI comprised four different types (I to IV), based on clinical and radiological findings, including cases with an autosomal dominant mode of inheritance [6]. Over the past few decades, a better understanding of the genetics of the disease has led to the modification of the original classification system. At present, there are two different approaches to classify OI. The first approach uses a phenotype-based nosology, in which the new autosomal recessive forms are categorized under the four OI types, excluding OI type V as it is radiologically distinguishable from OI types I–IV [7, 8]. The second, which is a molecular-based approach, considers that Sillence OI types I–IV exclusively involve *COL1A1* and *COL1A2* mutations, and variants in new genes constitute at least 17 additional OI types [4, 5].

Clinically, OI is characterized by heterogeneous phenotypes and a wide variability in bone fragility and deformities. Several extra-skeletal manifestations, such as blue sclera, ligament laxity, musculoskeletal pain and early deafness, are frequently observed [9]. Important orodental and craniofacial features are also reported in OI patients, including dentinogenesis imperfecta, impacted teeth, ectopic eruption, dental agenesis, failure of maxilla growth and hypotonia of masticatory muscles [10–13]. In addition, changes in condyle shape and reduced mouth opening have been reported in patients with OI type III [14, 15].

The mandibular condyle is part of the temporomandibular joint (TMJ), a synovial joint of particular importance in all movements involving chewing, swallowing and speech

functions. Although many patients with OI have evident orofacial singularities, bone quality and disruption involving the TMJ are poorly reported in the literature [14–16].

Therapeutic approaches for patients with OI include physical rehabilitation to strengthen the musculature, possible surgical treatments to correct bone positions and prevent recurrent fractures, and administration of bisphosphonates. Cyclic intravenous disodium pamidronate is the standard therapy that is widely used for the treatment of patients with moderate to severe forms of OI [1, 4].

Regarding the bone quality of individuals with OI, histomorphometric studies have consistently shown that patients not only have decreased bone mass, but also disrupted iliac trabecular bone architecture [1, 17, 18]. Cyclic pamidronate infusions increase the cortical width, trabecular number and cancellous bone volume of patients with different skeletal topographies [18–21]. This therapy also has an impact on the mandibular bone cortex [22, 23] and on tooth eruption [24, 25].

Several dental and facial manifestations of OI can be observed on dental panoramic radiographs (DPRs), one of the most frequently used complementary exams in dentistry. In addition to its routine use in clinical practice, DPR can also identify systemic changes in the maxillomandibular complex [22–24, 26].

Specific digital methods have been developed to quantitatively evaluate mandibular changes in trabecular and cortical bone. Fractal analysis has been widely used for such purpose, considering its availability, simplicity, and robustness in the investigation of complex shapes and structural formations. The result obtained from this analysis is defined as fractal dimension (FD)[27]. The calculation of FD is a noninvasive mathematical method that can provide information about the effects of some skeletal diseases on bone structure [23, 26, 28, 29]. Furthermore, the method seems to be independent of variables such as projection geometry, radiodensity and image compression at a certain level [30, 31]. Therefore, the analysis can be applied in retrospective studies that used compressed images stored in large hospital databases and seems to be an easier method to evaluate the orodental region compared with other traditional techniques [32, 33].

FD can also depict trabecular bone changes of the mandibular condyle in patients with temporomandibular disorders [34]. Recent studies have described changes in condyle morphology and its effect on TMJ clinical function in patients with OI [14, 24]. Despite the importance of TMJ to mandibular and facial growth, previous studies have only investigated trabecular bone pattern in OI patients in mandibular body sites [22, 23]. To the best of our knowledge, to date no study has evaluated the condyle before and after cyclic pamidronate

therapy. Therefore, the present study used FD analysis on DPR images to characterize the mandibular condyle trabecular bone in adolescents with OI who had been treated with cyclic intravenous infusions of sodium pamidronate.

MATERIALS AND METHODS

This study was approved by the Human Research Ethics Committee of the University of Brasília School of Health Sciences (registration number 15367519.8.0000.0030) and carried out in accordance with the STROBE guidelines for human observational investigations. Patients aged between 12 and 17 years (at the time of evaluation) were selected in 2019 from a database of 145 patients with OI, aged from 2 to 65 years old, who were followed at the HUB Oral Care Center for Inherited Diseases.

All the included DPRs met technical quality criteria to avoid image distortion. All the patients should be positioned with the Frankfort horizontal plane parallel to the horizontal plane and the median sagittal plane perpendicular to the horizontal plane. In addition, the condyles should be clearly visible. Images with findings that would compromise fractal analysis, such as the presence of sclerotic areas, erosions, or other lesions, were excluded from the study.

Initially, DPR examinations from 40 patients were included in the study. Three patients were excluded due to insufficient imaging quality for analysis of the jaw condyle. Four other patients were excluded: one because treatment started on the same date of the radiographic exam, and three due to a lack of consistent data about their treatment. For each OI patient, three DPR examinations of healthy age- and gender-matched adolescents were randomly selected from the radiographic database of the HUB Oral Health Unit.

All participants in the OI group underwent treatment with cyclic intravenous sodium pamidronate and were followed up at the HUB Pediatric Endocrinology Unit. The dosage and time interval varied according to the age of the patient. Children younger than 2 years of age received 1.5 mg/kg/cycle every 2 months; those from 2 to 3 years old received 2.25 mg/kg/cycle every 3 months; and children older than 3 years of age received 3.0 mg/kg/cycle every 4 months. After 4 years of treatment, patients were placed on a half-dose regimen until growth stop. For all patients, pamidronate was administered intravenously through an infusion pump for cycles of three consecutive days.

The OI group underwent digital and/or conventional orodental radiography. Digital radiographs were obtained using a digital panoramic X-ray unit (8000; Kodak, New York,

USA) at 72–80 kVp and 15 mA, with an exposure time of 13.9 s. Conventional radiographs were taken using a Rotograph Plus device (Villa Medical System, Italy) at an exposure time of 15 s, 10 mA and 60–75 kVp. Conventional radiographs were further digitized at 16-bitgray and 720 dpi using a scanner with a transparency adapter (Epson Expression 1680Pro; Seiko Epson Corp, Japan). All images were compressed in JPEG format for the purpose of storage in the hospital's database. The compression was performed at a reasonable level, following the same parameters of some previous studies [30, 31]. Although TIFF format would be preferable for quantitative analysis of the trabecular bone, the aforementioned studies have demonstrated the robustness of fractal analysis, even when the calculation was performed on compressed images [30, 31].

The FD analyses were performed using ImageJ version 1.52a [35]. A square 60×60 pixel region of interest (ROI) was selected within the cortical limits of each right and left condyle, and the upper vertices were placed as high as possible. When this location was unfeasible due to the anatomy of the condyle, the most anterior contact was prioritized (Fig. 1). Image processing was performed following a previously established method for FD bone assessment of the mandibular region [23, 34, 36, 37].

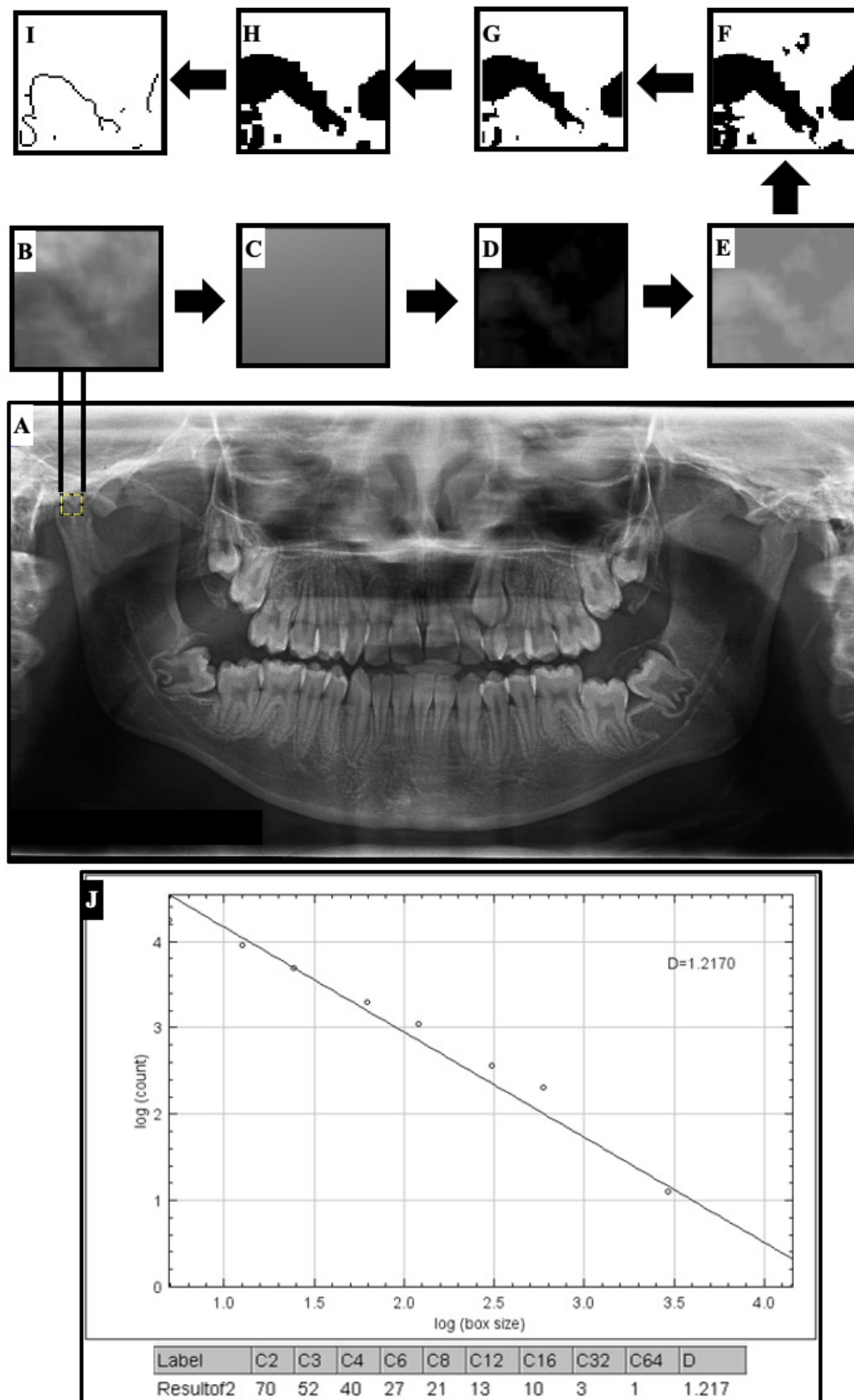


Fig 1: In (A) ROI was positioned within the condyle cortical limits (note the ROI region highlighted in yellow under the arrow). ROI was cropped and duplicated (B). The image was blurred to remove brightness variations due to the overlapping of soft tissue and variable bone thickness (C). Subtraction of ROI from the background (D) and addition of 128 grey value to distinguish between bone marrow spaces and bone trabeculae (E). The resulting image was transformed into a binary image (F), eroded (G) and dilated (I). Finally, the image was skeletonized (J), and the FD calculation was performed using the box-counting method with boxes of 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 32 and 64 pixels (J).

Two observers (LP and ML) evaluated 38 DPR two times, with a 15-day interval between assessments. Agreement between evaluators was assessed by Bland and Altman (B&A) analysis and through the intraclass correlation coefficient (ICC) of 144 FD measurements on patients' DPRs. Statistical limits were calculated using the mean and standard deviation score (SDS) of the differences between evaluators' measurements. The level of significance was set at 5%.

Statistical analyses

After checking the normality of distribution of FD data using the Shapiro–Wilk test, descriptive statistics (mean and SDS) were used to describe the characteristics of the patient and control groups. Comparisons of the effects of the cumulative pamidronate dose, duration of treatment and age at treatment onset on FD outcomes were performed using a linear regression model with mixed effects (random and fixed effects). A linear model was used because we analyzed more than one measure (left and right FD) for each subject. Therefore, the data analysis responses were grouped. For repeated-measures designs, linear mixed-effects models are preferable over repeated-measures analysis of variance. The level of significance was set at 5%. Data were analyzed with R software (version 4.0.0, 2011; SAS Inst., Cary, NC, USA).

Linear regression analysis was performed for each isolated variable that may have had an effect on the study group. Then, mixed-effects linear regression analysis with multiple group comparisons was performed to test the interactions between variables.

To analyze data related to pamidronate treatment, patients were sorted into three categories according to their age at treatment onset. The first category was named PAM 1 and comprised children aged 5 years 11 months or younger when they started pamidronate treatment. The second category was named PAM 2 and comprised children between 6 and 10 years of age at the beginning of pamidronate treatment. Lastly, category PAM 3 comprised children aged 11 years or older at treatment onset. The age ranges for these categories were previously described, and they also matched the stages of mandibular growth [38, 39]. Another categorization was based on the duration of pamidronate treatment at the time of imaging. Children received a full dose of cyclic sodium pamidronate infusion (9 mg/kg/year) in the first 4 years of treatment and then received a half dose (4.5 mg/kg/year) until the end of linear growth. Based on the aforementioned time intervals between pamidronate cycles, patients were also split into other three categories. The first treatment time category was named TT1 for patients who had received less than 4 years of treatment. Patients who received pamidronate

for a period between 4 and 8 years were sorted into group TT2, and those who had received treatment for more than 8 years of treatment were assigned to group TT3.

RESULTS

Table 1 summarizes the demographic and clinical characteristics of the studied individuals. The OI group consisted of 33 adolescents of both sexes, aged between 12 and 17 years. The control group consisted of 99 age- and sex-matched healthy adolescents.

Table 1: Demographic and clinical characteristics of the studied individuals.

	OI type I	OI type III	O I t y p e I V	Total
<i>OI Patients:</i>				
Number of subjects	9	11	1	33
Sex M/F	4/5	5/6	1	20/13
Mean age at imaging	13.7 (\pm 1.1)	12.7 (\pm 0.9)	1 2 . 9 (\pm 1 . 3)	13.1 (\pm 1.1)
Cumulative dose of PAM (mg)	1,168.2 (\pm 670.3)	583.3 (\pm 318.5)	1 , 0 7 4	934. (\pm 558.4)

					.
					1
					(
					±
					5
					2
					3
					.
					2
)
Duration of treatment at imaging (years)		4.7 (± 3.1)	5.2 (± 2.9)	5	5.0 (± 2.9)
					.
					4
					(
					±
					2
					.
					8
)
Number of patients according to duration of treatment at imaging (categories)					
	TT 1	4	4	5	13
	TT 2	3	5	6	14
	TT 3	2	2	2	6
Number of patients according to age at treatment onset (in years)					
	PAM 1	2	4	3	9
	PAM 2	4	4	8	16
	PAM 3	3	3	2	8
DGI present		3	8	3	14
Control group:					
Number of subjects					99
Sex M/F					60/39
Mean age at imaging					13.2 (±1.3)

M: male; F: Female; TT1: up to 4 years of treatment; TT2: 4 to 8 years of treatment; TT3: over 8 years of treatment; PAM1: up to 5 years old at treatment onset; PAM2: 6 to 10 years old at treatment onset; PAM3: over 11 years old at treatment onset; DGI: dentinogenesis imperfecta.

Fractal dimension measurements were obtained from the panoramic radiographs. Regarding reliability, strong agreement was observed between the two evaluators. The mean bias (±SDS) between the first and second evaluators in the FD measurements was 0.0065 ± 0.068 , and the limits of agreement were -0.126 and 0.139 (Fig. 2). The ICC calibration showed

good reproducibility, with an interexaminer ICC of 0.9329 (0.9068–0.9517). The intraexaminer ICC was 0.9854 (0.9635–0.9942) for examiner 1 and 0.9484 (0.8707–0.9794) for examiner 2.

When the effects of the TMJ side and the sex of the individuals on FD results were evaluated, no influence was found. Therefore, subsequent analyses were performed with two FD measurements per patient, without specifically considering which condylar side was analyzed or the individual's sex.

Mean values of FD were significantly lower in the OI group (1.23 ± 0.15) compared to the control group (1.29 ± 0.11 ; $p < 0.01$; Fig. 3). Subsequently, the following variables that could potentially influence the results were tested: condyle side, sex, OI type, patient age, duration of treatment at the time of imaging, age at treatment onset, and accumulated dose of pamidronate. Three of them showed a statistically significant effect on the FD results: type of OI, age at treatment onset, and the duration of therapy. Table 2 summarizes these results.

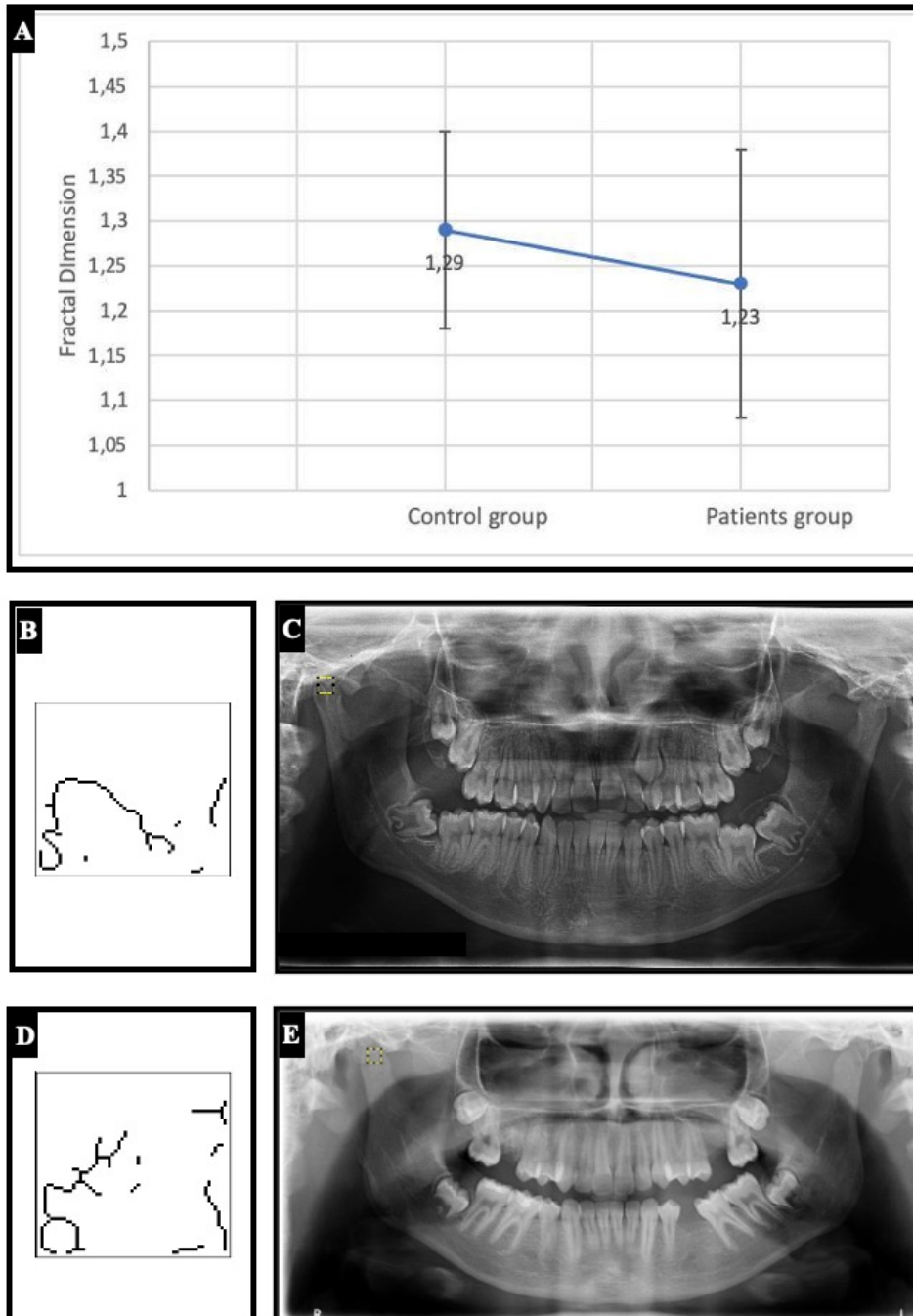


Fig 2: A- Mean FD values for patient and control groups. B- Skeletonization from ROI of a patient. C- ROI localization on DPR from the patient referenced on B. D - Skeletonization from ROI of a control individual (matched with the patient referenced on B). E - ROI localization on DPR from the control individual referenced on D.

We observed that the longer the period of treatment, the higher the FD values. Patients who received less than 4 years of cyclic disodium pamidronate infusion (TT1) had significantly lower FD results. According to the patient's age at treatment onset, those who started pamidronate therapy earlier had higher FD values. Patients who started treatment after 11 years of age (PAM3) had significantly lower FD compared to patients who started at an earlier age and adolescents without OI. These results show that, besides the disease, treatment with pamidronate in early childhood seems to positively influence the microarchitecture of condylar bone.

Table 2: FD values of adolescents with OI according to duration of treatment and age at the onset of treatment.

Variable		n (TMJ)	Mean FD (SDS)
Control group		198	1.29 (\pm 0.11)*
OI group		All	1.23 (\pm 0.15)*
Duration of treatment at imaging	TT1	18	1.2 (\pm 0.2)*
	TT2	32	1.3 (\pm 0.1)
	TT3	16	1.3 (\pm 0.1)
	PAM 1	18	1.3 (\pm 0.1)
Age at treatment onset	PAM 2	32	1.3 (\pm 0.1)
	PAM 3	16	1.1 (\pm 0.2)*

FD: Fractal Dimension; SDS: standard deviation score; TT1: up to 4 years of treatment; TT2: 4 to 8 years of treatment; TT3: over 8 years of treatment; PAM1: up to 5 years old at treatment onset; PAM2: 6 to 10 years old at treatment onset; PAM3: over 11 years old at treatment onset; *: $p < 0,01$

Regarding the type of OI, patients with OI type I had lower FD values (1.18 ± 0.18 ; $p < 0.01$) than patients with type III (1.25 ± 0.15 ; $p = 0.10$) or IV (1.25 ± 0.12 ; $p = 0.05$).

DISCUSSION

To the best of our knowledge, this is the first study to demonstrate trabecular bone changes in the mandibular condyle of individuals with moderate and severe forms of OI treated with a cyclic infusion of pamidronate. For this purpose, FD was calculated based on the DPRs of OI patients and compared to a control group. The mean FD values were significantly lower in the OI group. Such findings probably result from the lower complexity of trabecular bone in these individuals, consistent with that previously described in the growing iliac bone [1]. It is also well known that pamidronate affects the development of iliac trabecular bone [1, 18]. The position of the ROI in our study ensures that the FD measurements were carried out in the

region of endochondral growth of the condyle; therefore, our findings suggest that the pattern previously described for the iliac bone also occurs in condyles.

Condylar growth mainly occurs during childhood and can be divided into three phases. Up to 5 years of age, there is an increase in condyle volume. From the eruption of the first and second permanent molars to the end of the mixed dentition stage (between approximately 6 and 12 years), changes are concentrated in the condyle shape, driven by the increasing masticatory load. From the adolescence period onwards, growth is concentrated in the mandible body, which also depends on the endochondral growth activity in the condyle [38, 39]. Alterations in the growth of the jaw or condyle bone can result in craniofacial changes [40]. Children with OI can present abnormal craniofacial complex growth, malformation of the upper and lower jaws and dental arches, in addition to dental manifestations like DGI, tooth agenesis or ectopic eruption [13, 14, 24, 41].

The FD of the trabecular mandibular bone has been previously evaluated in elderly patients with osteoporosis [36, 42]. A recent study reinforced the usefulness of FD analysis to evaluate this parameter in patients with systemic diseases that may alter bone tissue [26]. Alterations in the mandibular cortical bone of children with OI have been detected using this method [23].

A previous study found similar behavior in the results of FD analysis of the TMJ in adult patients with degenerative joint disorders. In these patients, the trabecular complexity of their condyles, as measured by FD, decreased when erosive and sclerotic changes were evident [34]. The bone microarchitecture may also be disrupted in osteoporotic patients due to low mineral density. Osteoporosis decreases the thickness and number of trabeculae and increases the distance between them. Although some studies have found a strong positive correlation between FD analysis and osteoporotic changes of the mandibular body in postmenopausal women [42], others found no significant changes in FD analysis of the mandibular alveolar bone of osteoporotic individuals [36].

The low number of trabeculae in the cancellous bone of individuals with OI is a consequence of decreased type I collagen production during endochondral ossification [17]. Cyclic pamidronate therapy increases the trabecular bone volume in the cancellous bone of those individuals by increasing the number of trabeculae, driven by the drug action [18]. The present study also demonstrates the influence of cyclic pamidronate therapy on the growing bone of mandibular condyles. Starting disodium pamidronate treatment in the early years of children with OI was associated with a gradual increase in the FD of the condyles. These results suggest that bisphosphonate therapy induces changes in the trabecular bone in this region,

making its microstructure more complex and closer to that of healthy individuals. Patients who started pamidronate treatment at 11 years or older (PAM 3) had a lower FD than patients who started treatment before 10 years of age (PAM 1 and PAM 2). Furthermore, differences in the FD of older patients were statistically different from controls.

In children, bone linear growth occurs along with an increase in trabecular bone volume due to an increase in trabecular thickness [43]. Growth of the mandible is enhanced in the first decade of life and directly depends on the condyle and its covering cartilage [38]. The greatest growth of the condyles, in terms of shape and volume, occurs between 3 and 12 years of age [39]. Changes during this phase occur not only to accommodate variations in development, but also as a result of developmental abnormalities and diseases [44].

The positive influence of cyclic intravenous pamidronate on growing trabecular bone was also correlated with the duration of therapy. There was a gradual increase in FD values when the treatment period was longer. Children who received pamidronate infusion for less than 4 years (TT1) had the lowest FD (1.19 ± 0.19 ; $p < 0.01$). In those who had undergone more than 4 years of treatment (TT2 and TT3), the FD was higher and very close to that of control individuals. The effect of long-term intravenous bisphosphonate therapy on the bone mineral density of children with severe OI has also been well demonstrated in the literature [20, 21, 45]. Consistent with this, treatment with cyclic pamidronate has also been shown to have a continuous positive effect on mandibular cortical growth [22]. Our results suggest that these effects may also positively affect TMJ bone, as the described increase in FD also indicates an increase in trabecular bone complexity.

The FD results differed according to the severity of OI, with lower values observed in patients with type I compared to those with types III and IV. At first, this finding appears to support a controversial increase in the complexity of trabecular bone related to the severity of the disease, as clinical classification assumes that type I patients have mild manifestations. However, according to the protocol adopted at our institution, some patients who present more severe forms of type I OI, with recurrent fractures, also receive the pamidronate protocol. Therefore, all patients in this study, including those with type I OI, presented as severe cases. Nevertheless, patients with OI type III are usually diagnosed earlier than those with other types due to its clinical features. In fact, when the distribution of patients was assessed considering both severity and age at treatment onset, we observed a greater number of patients with types III and IV who started treatment earlier and received it for a longer period of time when compared to those with type I OI. Therefore, the age of treatment onset and duration of therapy, rather than the type of OI, may explain the results.

It is important to note that some of the differences in FD values between OI individuals and the control group could also be attributed to variables that were not measured in this study, such as calcium intake and vitamin D sufficiency [46].

Despite the importance of TMJ for vital functions like speech and mastication, only few studies have evaluated how skeletal dysplasias and their treatment may affect TMJ growth [40]. Upon completion of growth, these bones must be able to meet the load-bearing demand required during adulthood [43]. Although maxillofacial manifestations of OI have implications on facial and dental management of patients, the clinical significance of OI and its treatment on TMJ is poorly described on the literature [14, 15]. So, especially in children with OI treated with cyclic pamidronate infusion, TMJ bone development should also be addressed when determining proper care and management.

Our study presents some limitations. Firstly, it has a retrospective study design, which increases the likelihood of observation bias. Secondly, bone assessment was performed on a two-dimensional imaging modality, which is limited for such evaluations. On the other hand, panoramic radiographs are widely available and represent a routine examination in daily practice with a relatively low radiation dose, enabling a comprehensive assessment of the maxillomandibular complex [26]. Although our institution is a reference center for the treatment of patients with OI, this study was not designed to include a second control group formed by patients with mild forms of OI who do not require bisphosphonate therapy, which could represent another aspect of condyle bone FD analysis.

A further prospective investigation will greatly contribute to the reliability and accuracy of FD analysis regarding the long-term effects of bisphosphonate treatment on mandibular and condyle bone, as well as its impact on the craniofacial manifestations of patients with OI.

In summary, this study demonstrated that the bone architecture of mandibular condyles may be altered in pediatric patients with moderate and severe forms of OI, who presented lower FD values compared to healthy individuals. Furthermore, pamidronate treatment seems to affect this natural history, making the trabecular bone structure of the condyle more complex. This is supported by our finding that FD values were positively influenced by the length of therapy with cyclic infusion of pamidronate at the time of imaging, as well as by the age of the individual at treatment onset. Clinically, the characterization of the trabecular bone in the mandible and condyle in this population enables the qualification of comprehensive care for patients with OI, as well as it might influence preventive measures for the development of TMD and its management.

CONFLICT OF INTEREST

The author Pantoja, LLQ was supported by Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Ministry of Education, Brazil. This study was supported by a CAPES/COFECUB grant (#918/2018). The authors thank the Department of Research and Innovation, University of Brasilia, Brazil. The funding agencies have no role in the submitted work. The authors declare no potential conflicts of interest with respect to the authorship and/or publication of this article.

REFERENCES

1. Rauch F, Glorieux FH (2004) Osteogenesis imperfecta. *Lancet* 24:1377–85. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16051-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16051-0)
2. Trejo P, Rauch F (2016) Osteogenesis imperfecta in children and adolescents—new developments in diagnosis and treatment. *Osteoporos Int* 27:3427–3437. <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3723-3>
3. Marini JC, Dang Do AN. Osteogenesis Imperfecta. [Updated 2020 Jul 26]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com I. 2000-. A from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279109>. (2020) Osteogenesis Imperfecta. MDText.com
4. Marini JC, Forlino A, Bächinger HP, et al (2017) Osteogenesis imperfecta. *Nat Rev Dis Prim* 3:. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.52>
5. Forlino A, Marini JC (2016) Osteogenesis imperfecta. *Lancet* 387:1657–1671. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00728-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00728-X)
6. Sillence DO, Rimoin DL (1978) Classification of Osteogenesis Imperfecta. *Lancet* 311:1041–1042. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(78\)90763-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(78)90763-8)
7. Bonafe L, Cormier-Daire V, Hall C, et al (2015) Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2015 revision. *Am J Med Genet Part A* 167:2869–2892. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37365>
8. Mortier GR, Cohn DH, Cormier-Daire V, et al (2019) Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2019 revision. *Am J Med Genet Part A* 179:2393–2419. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61366>
9. Van Dijk FS, Sillence DO (2014) Osteogenesis imperfecta: Clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. *Am J Med Genet Part A* 164:1470–1481. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36545>
10. Schwartz S, Tsipouras P (1984) Oral findings in osteogenesis imperfecta. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol* 57:161–167. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(84\)90206-8](https://doi.org/10.1016/0030-4220(84)90206-8)
11. Waltimo J (1994) Hyperfibers and vesicles in dentin matrix in dentinogenesis imperfecta (DI) associated with osteogenesis imperfecta (OI). *J Oral Pathol Med* 23:389–389. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.1994.tb00082.x>
12. Foster BL, Ramnitz MS, Gafni RI, et al (2014) Rare Bone Diseases and Their Dental, Oral, and Craniofacial Manifestations. *J Dent Res* 93:7S-19S. <https://doi.org/10.1177/0022034514529150>
13. Malmgren B, Tsilingaridis G, Monsef-Johansson N, et al (2020) Bisphosphonate Therapy and Tooth Development in Children and Adolescents with Osteogenesis

- Imperfecta. *Calcif Tissue Int* 107:143–150. <https://doi.org/10.1007/s00223-020-00707-1>
14. Chetty M, Roberts TS, Stephen L, Beighton P (2017) Craniofacial manifestations in osteogenesis imperfecta type III in South Africa. *BDJ Open* 3:1–5. <https://doi.org/10.1038/bdjopen.2017.21>
 15. Bendixen KH, Gjørup H, Baad-Hansen L, et al (2018) Temporomandibular disorders and psychosocial status in osteogenesis imperfecta - A cross-sectional study. *BMC Oral Health* 18:6–13. <https://doi.org/10.1186/s12903-018-0497-3>
 16. Ortega ADOL, Rosa VLM, Figueiredo Zwir LML, et al (2007) Anatomic and Dynamic Aspects of Stomatognathic Structures in Osteogenesis Imperfecta: A Case Report. *Cranio - J Craniomandib Pract* 25:144–149. <https://doi.org/10.1179/crn.2007.022>
 17. Rauch F, Travers R, Parfitt AM, Glorieux FH (2000) Static and dynamic bone histomorphometry in children with osteogenesis imperfecta. *Bone* 26:581–589. [https://doi.org/10.1016/S8756-3282\(00\)00269-6](https://doi.org/10.1016/S8756-3282(00)00269-6)
 18. Rauch F, Travers R, Plotkin H, Glorieux FH (2002) The effects of intravenous pamidronate on the bone tissue of children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *J Clin Invest* 110:1293–1299. <https://doi.org/10.1172/JCI0215952>
 19. Land C, Rauch F, Travers R, Glorieux FH (2007) Osteogenesis imperfecta type VI in childhood and adolescence: Effects of cyclical intravenous pamidronate treatment. *Bone* 40:638–644. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2006.10.010>
 20. Palomo T, Fassier F, Ouellet J, et al (2015) Intravenous Bisphosphonate Therapy of Young Children with Osteogenesis Imperfecta: Skeletal Findings during Follow Up Throughout the Growing Years. *J Bone Miner Res* 30:2150–2157. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2567>
 21. Pinheiro B, Zambrano MB, Vanz AP, et al (2019) Cyclic pamidronate treatment for osteogenesis imperfecta: Report from a brazilian reference center. *Genet Mol Biol* 42:252–260. <https://doi.org/10.1590/1678-4685-gmb-2018-0097>
 22. Apolinário AC, Figueiredo PT, Guimarães AT, et al (2015) Pamidronate affects the mandibular cortex of children with osteogenesis imperfecta. *J Dent Res* 94:95S-102S. <https://doi.org/10.1177/0022034514567334>
 23. Apolinario AC, Sindeaux R, De Souza Figueiredo PT, et al (2016) Dental panoramic indices and fractal dimension measurements in osteogenesis imperfecta children under pamidronate treatment. *Dentomaxillofacial Radiol* 45:1–9. <https://doi.org/10.1259/dmfr.20150400>
 24. Marçal FF, Ribeiro EM, Costa FWG, et al (2019) Dental alterations on panoramic radiographs of patients with osteogenesis imperfecta in relation to clinical diagnosis, severity, and bisphosphonate regimen aspects: a STROBE-compliant case-control study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 128:621–630. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2019.07.001>
 25. Marginean O, Tamasanu C, Mang N, et al (2017) Drug Design, Development and Therapy Dovepress Therapy with pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. 11–2507
 26. Pachêco-Pereira C, Almeida FT, Chavda S, et al (2019) Dental imaging of trabecular bone structure for systemic disorder screening: A systematic review. *Oral Dis* 25:1009–1026. <https://doi.org/10.1111/odi.12950>
 27. Aktuna Belgin C, Serindere G (2020) Fractal and radiomorphometric analysis of mandibular bone changes in patients undergoing intravenous corticosteroid therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 130:110–115. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2019.12.009>
 28. Şahin O, Odabaşı O, Demiralp KÖ, et al (2019) Comparison of findings of

- radiographic and fractal dimension analyses on panoramic radiographs of patients with early-stage and advanced-stage medication-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 128:78–86.
<https://doi.org/10.1016/j.oooo.2019.03.002>
29. Neves FS, Barros AS, Cerqueira GA, et al (2020) Assessment of fractal dimension and panoramic radiomorphometric indices in women with celiac disease. *Oral Radiol* 36:141–147. <https://doi.org/10.1007/s11282-019-00388-z>
 30. Baksi BG, Fidler A (2011) Fractal analysis of periapical bone from lossy compressed radiographs: A comparison of two lossy compression methods. *J Digit Imaging* 24:993–998. <https://doi.org/10.1007/s10278-011-9383-0>
 31. Toghyani S, Nasseh I, Aoun G, Noujeim M (2019) Effect of image resolution and compression on fractal analysis of the periapical bone. *Acta Inform Medica* 27:167–170. <https://doi.org/10.5455/aim.2019.27.167-170>
 32. Bollen AM, Taguchi A, Hujoel PP, Hollender LG (2001) Fractal dimension on dental radiographs. *Dentomaxillofacial Radiol* 30:270–275.
<https://doi.org/10.1038/sj.dmfr.4600630>
 33. Law AN, Bollen AM, Chen SK (1996) Detecting osteoporosis using dental radiographs: A comparison of four methods. *J Am Dent Assoc* 127:1734–1742.
<https://doi.org/10.14219/jada.archive.1996.0134>
 34. Arsan B, Köse TE, Çene E, Özcan İ (2017) Assessment of the trabecular structure of mandibular condyles in patients with temporomandibular disorders using fractal analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 123:382–391.
<https://doi.org/10.1016/j.oooo.2016.11.005>
 35. Rasband WS (2018) ImageJ, U. S. National Institutes of Health,
 36. Sindeaux R, Figueiredo PTDS, De Melo NS, et al (2014) Fractal dimension and mandibular cortical width in normal and osteoporotic men and women. *Maturitas* 77:142–148. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2013.10.011>
 37. White SC, Rudolph DJ (1999) Alterations of the trabecular pattern of the jaws in patients with osteoporosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 88:628–635. [https://doi.org/10.1016/S1079-2104\(99\)70097-1](https://doi.org/10.1016/S1079-2104(99)70097-1)
 38. Smartt JM, Low DW, Bartlett SP (2005) The pediatric mandible: I. A primer on growth and development. *Plast Reconstr Surg* 116:258.
<https://doi.org/10.1097/01.prs.0000169940.69315.9c>
 39. Karlo CA, Stolzmann P, Habernig S, et al (2010) Size, shape and age-related changes of the mandibular condyle during childhood. *Eur Radiol* 20:2512–2517.
<https://doi.org/10.1007/s00330-010-1828-1>
 40. Bender ME, Lipin RB, Goudy SL (2018) Development of the Pediatric Temporomandibular Joint. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 30:1–9.
<https://doi.org/10.1016/j.coms.2017.09.002>
 41. Malmgren B, Thesleff I, Dahllöf G, et al (2021) Abnormalities in Tooth Formation after Early Bisphosphonate Treatment in Children with Osteogenesis Imperfecta. *Calcif Tissue Int*. <https://doi.org/10.1007/s00223-021-00835-2>
 42. Oliveira ML, Pedrosa EFNC, Cruz AD, et al (2013) Relationship between bone mineral density and trabecular bone pattern in postmenopausal osteoporotic Brazilian women. *Clin Oral Investig* 17:1847–1853. <https://doi.org/10.1007/s00784-012-0882-2>
 43. Parfitt AM, Travers R, Rauch F, Glorieux FH (2000) Structural and cellular changes during bone growth in healthy children. *Bone* 27:487–494.
[https://doi.org/10.1016/S8756-3282\(00\)00353-7](https://doi.org/10.1016/S8756-3282(00)00353-7)
 44. Hegde S, Praveen B, Shetty SR (2013) Morphological and Radiological Variations of Mandibular Condyles in Health and Diseases: A Systematic Review. *Dentistry* 03:1–5.

- <https://doi.org/10.4172/2161-1122.1000154>
45. Dwan K, Ca P, Rd S, Basel D (2016) Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta (Review). *Cochrane Libr* 1–49.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD005088.pub4.www.cochranelibrary.com>
 46. Chagas CEA, Roque JP, Santarosa Emo Peters B, et al (2012) Do patients with osteogenesis imperfecta need individualized nutritional support? *Nutrition* 28:138–142.
<https://doi.org/10.1016/j.nut.2011.04.003>

6 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA A SAÚDE BUCAL DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM OI

Os resultados da avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde bucal de crianças e adolescentes com OI está relatada na forma de artigo a ser enviado ao periódico *Clinical Oral Investigations* (ISSN 1432-6981), conforme suas instruções para publicação.

The impact of Craniofacial and Dental Osteogenesis Imperfecta manifestations on Oral Health-related Quality of Life of Children and Adolescents

ABSTRACT

Craniofacial and oral manifestations of Osteogenesis Imperfecta (OI) can affect the functioning of the stomatognathic system and impact the patient's quality of life. The objective of the study was to evaluate the relationship between craniofacial and oral manifestations and the Oral Health-related Quality of Life (OHRQoL) of OI children and adolescents. A total of 30 OI patients aged 8 to 14 years old followed up at the Oral Care Center for Inherited Diseases were enrolled in the research. OHRQoL was assessed using the short form of the Child Perceptions Questionnaire (CPQ) for 8 to 10-year-olds (CPQ8–10) and 11 to 14-year-olds (CPQ11–14). The relationship between the OHRQoL index and its assessment domains, OI types, and the presence of dentinogenesis imperfecta, class III malocclusion, and dental agenesis were evaluated. The median CPQ score of patients aged between 8 and 14 years was 5 and there were no significant differences in OHRQoL between children and adolescents. The OI dental and craniofacial manifestations evaluated did not impact the OHRQoL of the patients. The study demonstrated that OHRQoL was similar for both adolescents and children, with oral symptoms being the most relevant domain for the index among patients aged 8 to 14 years while emotional well-being is the most impacted. The perception of OHRQoL is similar for both adolescents and children.

Keywords: Osteogenesis Imperfecta, Oral Manifestation, Health Related Quality of Life, Dental care.

INTRODUCTION

Osteogenesis Imperfecta (OI) is a hereditary bone dysplasia characterized by connective tissue congenital defects (1). Clinically, OI is characterized by increased fragility and low bone mass. The disease can range from more severe forms, with intrauterine fractures, important skeletal deformities, and neonatal death, to cases with mild clinical manifestations and few or no bone fractures throughout life. Extra-skeletal features may be associated with OI, such as blue sclera, ligament laxity, muscle hypotonia, dentinogenesis imperfecta (DI), hearing loss, and abnormalities in the cardiovascular and pulmonary systems (1,2). Acute and chronic musculoskeletal pain is a major problem in OI, which can present several challenges for patients who need early adaptation to this reality (3). Also, disturbances in craniofacial development have been reported. Patients may present with a triangular face, protruding temporal bone, prominent frontal bone, macrocephaly, alteration of the shape of the condyle, hypoplasia of the maxilla, and alteration of the maxillomandibular horizontal relationship (4–6). Patients with OI are at increased risk for a class III occlusal relationship, in addition to a high incidence of posterior open bite and posterior and anterior crossbite (7,8).

Clinical classification of OI is the most used and distinguishes four types reflecting the severity of the phenotype: type I – mild; type II - neonatal lethal; type III – severe; type IV - moderately severe (9,10). The degree of the oral manifestations seems to be most severe in OI type III, as this type is associated with more severe craniofacial deformities and a higher prevalence of DI than in milder forms of OI (8).

The clinical features of OI and the treatment of the disease may affect patients' health and Quality of Life QoL. Previous studies revealed variability in the perception of general QoL among patients with OI, indicating the physical function domain with the greatest impact on QoL (11,12). The study of Oral Health-related Quality of Life (OHRQoL) provides an analysis focused on the impact of orofacial conditions on patients' QoL. Despite the frequent presence of craniofacial and dental alterations in OI patients, the assessment of OHRQoL is rarely reported in the literature. Only three specific studies have assessed the relationship between craniofacial manifestations and OHRQoL, one carried out with adults (13) and two others with children and adolescents (12,14,15). The results demonstrated a correlation between the severity of OI and OHRQoL, in addition to the impact of the disease on the physical domain of QoL. Also, the perception of OHRQoL is different between children and adolescents (12,15).

Assessment of OHRQoL is important to improve appropriate dental management for specific populations. The present study aimed to evaluate the relationship between craniofacial

and oral manifestations and the OHRQoL of Brazilian children and adolescents through the application of structured and validated questionnaires.

MATERIAL AND METHODS

This study was approved by the Ethics Committee in Research with Human Beings of the Faculty of Health Sciences of the University of Brasília, registered by the number 15367519.8.0000.003,0, and is in accordance with the Declaration of Helsinki. Patients were selected for OHRQoL assessment from a group of 161 patients diagnosed with OI and followed up at the Oral Care Center for Inherited Diseases, University Hospital of Brasilia (HUB). Children and adolescents, aged between 8 and 14 years during the years 2019 to 2022 were included in the study.

Initially, 42 patients met the inclusion criteria. Of these, 01 patient refused to participate in the research, and another 10 were excluded because they discontinued the follow-up at the hospital or did not have updated data, which did not allow further contact. During application, 01 patient could not properly read and understand the questionnaire, therefore was also excluded. The final sample was then composed of 30 patients, who completed the Child Perception Questionnaire (CPQ). Patients were asked to fill out a form according to their age range: CPQ₈₋₁₀ for children aged 8 to 10 years and CPQ₁₁₋₁₄ for adolescents aged 11 to 14 years. During the research period, some patients turned the age range of the test application, from 8 to 10 years old to 11 to 14 years old and were able to answer both questionnaires. However, for the assessment of OHRQoL, only the first questionnaire completed by each patient was considered. The final sample was then composed of 30 patients divided into two groups according to the application of the instrument: 16 children for the CPQ₈₋₁₀ and 14 adolescents for the application of the CPQ₁₁₋₁₄.

The instruments used to assess the OHRQoL are the short forms of the Brazilian version of the CPQ (16,17). Each questionnaire is composed of 8 questions divided into 4 assessment domains: oral symptoms, functional limitations, emotional well-being, and social well-being. The associated codes are: 'Never = 0'; 'Once/twice = 1'; 'Sometimes = 2'; 'Often = 3', and 'Everyday/Almost every day = 4'. The questions are a Likert scale multiple choice with response values ranging from 0 to 4. The domain-specific score is obtained by the sum of response codes. The final index (overall CPQ) is obtained by adding up all four domain scores and values from 0 to 32. Higher scores on overall CPQ thus indicated a lower OHRQoL. The CPQ₈₋₁₀ questions refer to the frequency of events during the four weeks before the assessment.

The CPQ 11-14 questions refer to the period of 3 months before the assessment. The psychometric properties of these short-form questionnaires were previously validated for application in Brazilian children and adolescents (18,19).

The prevalence of overall CPQ was generated by counting the number of patients who reported at least one domain impacted ‘every day/almost every day or ‘often’. The severity of impact was calculated by counting the number of impacts reported ‘everyday/almost every day’ or ‘often’ of each domain. These scores allow evaluation of the impact of each assessment domain on OHRQoL.

The questionnaires were self-completed in an online form on the Google Forms platform. Some patients filled out the form on the tablet provided by the researchers during the HUB appointment. Others received the link to fill out the form on their own electronic devices due to the suspension of services during the period of the Covid-19 pandemic in the years 2020 and 2021. The researchers did not assist the patients in the response choice. Parents or caregivers were instructed not to assist patients in choosing answers.

Parents of patients who participated in the research also completed a socioeconomic questionnaire. It considered the sociodemographic variables described in the literature that influence the perception of health-related quality of life in children and adolescents (20,21). The sociodemographic variables were reported in the following terms: previous knowledge about OI (yes/no); members of the household (presence of the mother, father, brothers, grandparents, others); householder's level of education (university, secondary schooling, middle schooling, primary schooling); family monthly income (from 10 to 20 minimum wages, from 4 to 10, from 2 to 4, less than 1 minimum wage); access to dental care (public or private services other than the Oral Care Center for Inherited Diseases); actual patient's level of education (1st, 2nd, 3rd; 4th, 5th, 6th; 7th a 9th or High School). The socioeconomic questionnaire was also completed through an online form on the Google Forms platform. Clinical data were collected from the patient's records: OI type; presence of DGI in deciduous or mixt dentition, class III malocclusion, and confirmed agenesis of missed teeth.

Statistical Analysis

Initially, the data were described through absolute frequencies and percentages (qualitative variables) and measures such as mean, standard deviation, minimum, median, and maximum (quantitative variables). The normality of the distribution of overall CPQ scores was assessed by the Shapiro-Wilk test. The OHRQoL results for assessment domains and overall CPQ scores were analyzed by the median. The comparison of variables of interest was performed using the quantile regression model, since it allows the comparison of medians,

without the assumption of normality (22). CPQ scores were dichotomized into two categories according to the median split. Similarly, some variables were grouped into categories to be analyzed. Chi-square or Fisher's Exact test were performed to verify the relationship between the OHRQoL and possible determinants (categorical variables). All statistical analyzes were performed considering a confidence interval of 95% and were carried out on R software, version 4.0.4 and the analyses, through SAS 9.4 or Jamovi version 2.3.18.

RESULTS

The mean age of the final study group (n= 30) was $10,8 \pm 2,08$ years. The distribution by gender in the total sample reveals a predominance of girls (53.3%). The sociodemographic characteristics and dental conditions of the sample are described in Table 1.

Table 1: Patient distribution according to the genre, OI type, dental conditions, level of education, region of origin, access to care, and family features.

Variables	Individuals (n)	Percentages (%)
<i>Age range</i>		
8-10	16	53.33
11-14	14	46.67
<i>Gender</i>		
Female	16	53.33
Male	14	46.67
<i>OI Type</i>		
I	3	10
III	16	53.33
IV	11	36.67
<i>DGI</i>		
No	16	59.26
Yes	11	40.74
Frequency Missing = 3		
<i>Classe III Malocclusion</i>		
No	7	33.33
Yes	14	66.67
Frequency Missing = 9		
<i>Dental Agenesis</i>		
No	14	73.68
Yes	5	26.32

Frequency Missing = 11

Brazilian Region of Or

Midwest	21	70
Northeast	2	6.67
North	4	13.33
Southeast	3	10

Family monthly income (minimum wages)

< 1	12	44.44
2 to 4	13	48.15
4 to 10	1	3.7
10 to 20	1	3.7

Frequency Missing = 3

Patients level of Scholarship

1st, 2nd ou 3rd	4	14.81
4th, 5th ou 6th	10	37.04
7th a 9th	10	37.04
Literacy	1	3.7
High school	2	7.41

Frequency Missing = 3

Access to Dental Care

Private Service	9	33.33
Public + Private Services	4	14.81
Public Service	6	22.22
OCCID	8	29.63

Frequency Missing = 3

Householder

Grandparents	1	3.7
Mother	16	59.26
Father	10	37.04

Frequency Missing = 3

Householder's level of education

1 st Elementary School	5	18,52
2 nd Elementary School	10	37,04
High School	8	29,63
University	4	14,81

Frequency Missing = 3

DGI: Dentinogenesis Imperfecta; OCCID: Oral Care Center for Inherited Disease of University of Brasília Hospital.

Regarding the OI severity, the sample consisted mainly of patients with OI types III and IV (90%). Most of the patients come from the Midwest of Brazil where the hospital is located and is the only reference center of OI treatment (CROI) in this region. In second place of origin is the North region, where there is currently no CROI.

The OHRQoL index was calculated for both the total sample and age subgroups in which the instrument was applied. As the response scale assesses the frequency of events/feelings that have occurred, the higher the score, the lower the OHRQoL. Table 2, 3 and 4 show these results.

Table 2: CPQ scores for OI patients aged 8 to 14 years old

OHRQoL	OI I (n=3)	OI III (n=16)	OI IV (n=11)	Total (n=30)
Oral symptom	1 (0-2)	2,5 (0-6)	3 (0-7)	2 (0-7)
Functional Limitation	3 (1-4)	0 (0-4)	0 (0-6)	0 (0-6)
Emotional Well-being	0 (0-4)	0 (0-7)	0 (0-7)	0 (0-7)
Social Well-being	1 (0-4)	0 (0-5)	0 (0-7)	0 (0-7)
Overall CPQ	6 (5-9)	4,5 (0-20)	5 (0-27)	5 (0-27)

Results are shown as Median (min – max)

Table 3: CPQ scores according to age range and gender

OHRQoL	CPQ 8-10			CPQ 11-14		
	Females (n=10)	Males (n=7)	Total (n=17)	Females (n=6)	Males (n=7)	Total (n=13)
Oral symptom	2.5 (0-5)	2 (0-7)	2 (0-7)	2 (0-5)	3 (0-6)	2 (0-6)
Functional Limitation	0 (0-4)	0 (0-6)	0 (0-6)	1 (0-3)	0 (0-4)	1 (0-4)
Emotional Well-being	0 (0-6)	2 (0-7)	0 (0-7)	1.5 (0-7)	0 (0-6)	0 (0-7)
Social Well-being	0 (0-5)	0 (0-7)	0 (0-7)	2.5 (0-4)	0 (0-4)	1 (0-4)
Overall CPQ	5 (0-19)	3 (2-27)	5 (0-27)	7 (4-13)	5 (0-20)	5 (0-20)

Results are shown as Median (min – max)

Table 4: CPQ scores according to age range and OI Type

OHRQoL	CPQ 8-10			CPQ 11-14		
	OI I (n=1)	OI III (n=6)	OI IV (n=9)	OI I (n=2)	OI III (n=10)	OI IV (n=2)
Oral symptom	1 (1-1)	2,5 (0-5)	3 (0-7)	1 (0-2)	2,5 (0-6)	2 (1-3)
Functional Limitation	4 (4-4)	0,5 (0-3)	0 (0-6)	2 (1-3)	0 (0-4)	0,5 (0-1)
Emotional Well-being	0 (0-0)	0 (0-6)	0 (0-7)	2 (0-4)	0 (0-7)	2 (0-4)
Social Well-being	1 (1-1)	0 (0-5)	0 (0-7)	2 (0-4)	0 (0-4)	3 (2-4)
Overall CPQ	6 (6-6)	4,5 (2-19)	5 (0-27)	7 (5-9)	4,5 (0-20)	7,5 (4-11)

Results are shown as Median (min-max)

The median overall CPQ for the total sample was 5, as well as for the subgroups divided by age range. The patients with OI type I had the highest median CPQ score, therefore the poorer OHRQoL. Although among younger patients (8 to 10 years old), the highest median was

attributed to the only patient with OI type I, the widest measure range and the highest score were detected among type IV patients. Among adolescents aged 11 to 14 years, patients with moderate OI (type IV) had the highest overall CPQ score and patients with more severe disease (type III) the lowest one. The OHRQoL was better for boys in both group CPQ₈₋₁₀ and CPQ₁₁₋₁₄.

The OHRQoL was also analyzed in relation to the presence of some OI orofacial manifestations (DGI, Class III malocclusion and dental agenesis) and sociodemographic and economical characteristics. Comparison analyzes between medians and associations between the studied variables were performed to verify the influence of these factors on the score of each assessment domain and overall CPQ. Table 5 shows the comparison of medians grouped according to variables for overall CPQ. No statistically significant difference was found between the variables studied for total sample or subgroups.

Table 5: Overall CPQ medians comparisons

Comparison	Total Sample (n=30)		CPQ ₈₋₁₀ (n=17)		CPQ ₁₁₋₁₄ (n=13)	
	Estimated difference	p-Value	Estimated difference	p-Value	Estimated difference	p-Value
Gender (Fem vs Male)	0,00	0,99	2,00	0,57	2,82	0,60
DGI (N vs Y)	0,00	0,99	0,00	0,99	1,88	0,73
Class III malocclusion (N vs Y)	1,00	0,77	4,95	0,59	0,00	0,99
OI Type (I vs III)	1,41	0,83	2,00	0,97	2,00	0,96
OI Type (I vs IV)	1,00	0,89	1,00	0,99	-0,50	0,99
OI Type (III vs IV)	-0,41	0,89	-1,00	0,85	-2,50	0,93
Access dental care (Private vs Public)	-5,27	0,23	0,00	0,99	-4,50	0,76
(Private vs OCCID)	0,79	0,81	1,25	0,91	3,25	0,82

N: no; Y: yes; OCCID: Oral Care Center for Inherited Disease

The median overall CPQ score was 5. Patients were classified as having high OHRQoL in the range from 0 to 5 and low OHRQoL with values above 6. Table 6 show the distribution of patients according to CPQ performances (median split) for sociodemographic and dental conditions. For this analysis some information of sociodemographic features were grouped, such as access to dental care and householder's level of education. Association tests were performed to verify the relationship between the OHRQoL and the clustered variables.

Table 6: Distribution of children and adolescents (n= 30) according to overall CPQ performances (median split) for sociodemographic and orofacial Oi manifestations.

Determinants		Percent (n)	High OHRQoL	Low OHRQoL	P-value
Gender	<i>Female</i>	53.3 (16)	10	6	0.765 ^a
	<i>Male</i>	46.7 (14)	8	6	
Age range (Y)	<i>8-10</i>	56.7 (17)	11	6	0.547 ^a
	<i>11-14</i>	43.3 (13)	7	6	
OI Type	<i>I</i>	10 (3)	1	2	0.575 ^b
	<i>III</i>	53.3 (16)	11	5	
	<i>IV</i>	36.7 (11)	6	5	
Brazilian Region of Origin	<i>Midwest</i>	70 (21)	12	9	0.576 ^b
	<i>North</i>	13.3 (4)	2	2	
	<i>Northeast</i>	6.7 (2)	1	1	
	<i>Southeast</i>	10 (3)	3	0	
Patient Level of Education (missing=3)	<i>1st, 2nd ou 3rd</i>	18.5 (5)	3	2	0.495 ^b
	<i>4th, 5th ou 6th</i>	37 (10)	6	4	
	<i>7th a 9th</i>	37 (10)	7	3	
	<i>High school</i>	7.4 (2)	0	2	
Family monthly income (missing=3)	<i><1 minimum wages</i>	44.4 (12)	6	6	0.896 ^b
	<i>2-4 minimum wages</i>	48.1 (13)	8	5	
	<i>4-10 minimum wages</i>	3.7 (1)	1	0	
	<i>10-20 minimum wages</i>	3.7 (1)	1	0	
Householder's level of education (missing=3)	<i>elementary (1st to 9th grade)</i>	55.6 (15)	8	7	0.871 ^b
	<i>High school</i>	29.6 (8)	5	3	
	<i>university</i>	14.8 (4)	3	1	
Access to Dental care (missing=3)	<i>OCCID-HUB</i>	25.9 (7)	6	1	0.183 ^b
	<i>Other public or private service</i>	74.1 (20)	10	10	
DGI (missing=3)	<i>Yes</i>	40.7 (11)	7	4	1.000 ^b
	<i>No</i>	59.3 (16)	10	6	
Class III Malocclusion (missing=7)	<i>Yes</i>	66.7 (14)	10	4	0.638 ^b
	<i>No</i>	33.3 (7)	4	3	
Dental Agenesis (missing=11)	<i>Yes</i>	26.3 (5)	2	3	0.262 ^b
	<i>No</i>	73.7 (14)	11	3	

Y: years; OCCID-HUB: Oral Care Center for Inherited Diseases; DGI: Dentinogenesis Imperfecta; a: p-value obtained with Chi-squared test; b: p-value obtained with Exact Fisher test.

Regarding the assessment domains that make up the CPQ Index, the one with the higher median scores in most of the analyzes performed was oral symptoms (tables 2, 3 and 4). This is true regardless of the age group analyzed or gender. However, when the impact for each assessment domain was calculated, the one with highest impact was the social well-being. The impact is calculated in terms of prevalence by counting the number of impacts reported 'everyday/almost every day' or 'often' on the domain. The prevalence of overall CPQ is the number of patients with at least one domain being impacted 'often' or 'every day/almost every day'. Table 7 show the prevalence of overall CPQ and its assessment domains.

Table 7: Prevalence of impacts

OHRQoL	Impact	Confidence Interval (95%)
Oral symptom	7 (23,33%)	8,2 - 38,47
Functional Limitation	4 (13,33%)	1,17 - 25,5
Emotional Well-being	6 (20%)	5,69 - 34,31
Social Well-being	9 (30%)	13,6 - 46,4
Overall CPQ	13 (43,33%)	25,6 - 61,07

DISCUSSION

This study aimed to assess the impact of craniofacial and oral manifestations of OI on the OHRQoL of children and adolescents. According to the World Health Organization, quality of life (QoL) is defined as the individual's perception of their insertion in life, in the context of the culture and value systems in which they live and about their goals, expectations, standards, and concerns (23). The perception of QoL is therefore subjective and patient-centered. In 2002, Jokovic proposed two questionnaires to evaluate the OHRQoL of children (8-10 years old) and adolescents (11-14 years old). Each tool assesses the same aspects and domains; however, they respect the cognitive capacity of each age group. It enables then to observe the difference in perception of OHRQoL related to age (24,25). In our study, there was no difference in the total CPQ scores as a function of age. However, there was a difference in perception between the OI types in each age group. Among adolescents, the score is higher (perception of worse QoL) for more moderate OI patients and among children, for mild OI patients. Najirad, 2018 found that the perception of QoL varies significantly between types of OI among adolescents (12). The explanation raised by this author can also be applied to our results. These differences regarding the types of OI in older patients are probably due to the fact that adolescents have experienced functional problems for a longer period of time and are perhaps more aware of the difficulties caused by the oral manifestations of the disease.

The assessment of the impact of OI oral manifestations on the OHRQoL was performed on a sample consisting mainly of moderate and severe patients (90%). This is expected because our service is a referral center for the pharmacological treatment of OI, which is mainly indicated for patients with severe and moderate types of disease.

The most severe types of OI present marked craniofacial and dental abnormalities as well as more severe malocclusions (8,26). The presence of DGI, Class III malocclusion, and

dental agenesis were evaluated. The results show that the presence of orofacial alterations was not associated with higher CPQ scores (table 6). Our results show no association between dental agenesis and CPQ scores for children and adolescents. The prevalence of tooth agenesis is high among OI patients (27) and has been associated with bisphosphonates treatment in early childhood (28). At the moment, there are no studies about the impact of dental agenesis on OHRQoLs in OI patients. Kotecha, 2013 evaluated OHRQoL and found a worse QoL in non-syndromic agenesis in adolescents aged between 11 to 14 with hypodontia and oligodontia (29). The mean number of missing teeth in the affected groups was 6.8. In our patients, the number of missing teeth is lower, mainly hypodontia, and therefore can explain our results.

Similarly, an association between the presence of Class III malocclusion and worse OHRQoL results was not observed. A recent study showed that the presence of malocclusion negatively affects the total OHRQoL score of OI adolescents aged 11 to 14 years (14). A meta-analysis performed with non-syndromic patients found that children with malocclusion are 1.74 times more likely to have an impact on OHRQoL than children without malocclusions (30). Malocclusions seem to be more severe in patients with OI, and the incidence of Class III malocclusion associated with anterior and lateral open bites is higher in these patients than in the general population (7). In addition, vertical underdevelopment of the dentoalveolar structures and the condylar process were identified as the main reasons for the class III malocclusion in OI (26). We analyzed just the presence of Class III malocclusion. Alternatively, it would be interesting to evaluate the severity and association with crossed or open bites, as the severity of malocclusion in OI patients is affected by the type of disease-causative variants and affected genes (31).

The presence of DGI did not impact the OHRQoL scores of OI children and adolescents in the present study. Mintoff 2022 also assessed the relationship between DGI and OHRQoL and found no impact of DGI on the overall score, but found a significant correlation in the oral health domain (15). Our patients are followed in our clinic since they start de pamidronate treatment, further analysis of the treatments and follow-up in the DGI patients is necessary in order to better understand if the access to dental care and follow-up impacts the OHRQoL of these patients.

Regarding the assessment domains of CPQ, the Oral Symptoms domain had the highest scores while the most impacted was the social well-being domain. The short-form CPQ oral symptom domain questions specifically investigate the impact of pain and discomfort on teeth (19). Thus, it was expected that OHRQoL would be impacted by dental symptoms resulting from the oral manifestation of OI more than other features. The results could not confirm this

relationship. However, the more severe patients start pharmacological treatment at specialized centers earlier in life. Patients in this study have been followed up from a very young age at the OCCID and have been receiving dental care for a long time. This could mitigate the impact of orofacial anomalies and may reveal the importance of long-term multidisciplinary care that patients have received. To confirm this hypothesis, it would be necessary to evaluate the individual treatment plan of each patient. In addition, the OHRQoL is an outcome measure that can be used to assess the outcome of interventions. If it is applied over time, it can verify the gains perceived by the patient (32).

The oral manifestations of OI little affected the functional limitation and emotional well-being domains. Najirad, 2018 however reported that in moderate and severe OI, the physical oral health QoL is more affected, although it does not influence the perception of mental and psychological oral health QoL (12). A previous study evaluating HRQoL reported similar results concerning the low impact of the disease on social and emotional areas (33)(Fano, 2013). In a systematic review evaluating general QoL, Dahan, 2016 found that mental and psychosocial QoL is the same or better in individuals with OI than that of the general population (11).

Two OHRQoL studies in OI patients have recently been reported in the literature (12,15). To our knowledge, this is the third study carried out on children and adolescents. The discrepancy of the scores and the impact of assessment domain results are relevant as they demonstrate the importance of evaluating specific aspects of oral health related to the quality of life. In general, previous studies that only evaluated HRQoL showed that physical quality of life (functional domain) is more affected in children and adolescents with OI. This is probably due to the skeletal and motor apparatus limitations inherent to OI (11). Regarding oral health, the manifestations of OI affect more the domain of symptoms, suggesting that its impact may be related to oral pain and/or dental sensitivity. Specific clinical studies in this field are needed to confirm these hypotheses.

Finally, rare diseases affecting the face and oral cavity have consequences on appearance and oral symptoms and function. Therapy involves necessarily a multidisciplinary team (34). The results discussion adds knowledge that can be used to qualify the comprehensive care of patients with OI and stimulates professionals involved, especially in dentistry, to better adapt treatment and follow-up, focusing on specific needs that have a greater impact on the health of the masticatory system of children and adolescents.

The main limitation of the present study was the small sample size which difficult the analysis. The small number of participants (n= 3) with OI type I doesn't allow the consistent

evaluation of OHRQoL in patients with mild disease. Otherwise, this study deals with a rare disease in a single reference center, different from previous studies carried out in international multicenters. Another limitation was the lack of available data concerning clinical symptoms. Clinical data could be correlated to confirm the relationship between DGI-related pain and tooth sensitivity and the impact on the domain of oral symptoms and moreover to better explore the impact of long-term access to specialized dental care on ORHQoL of children and adolescents.

CONCLUSION

In conclusion, this study found that the presence of craniofacial and oral manifestations does not necessarily impact the OHRQoL of children and adolescents, but the oral symptoms domain of evaluation is the most relevant in these patients.

CONFLITS OF INTEREST

This study was supported by a DPG/UNB grant (#011/2022). The authors thank the Department of Research and Innovation, University of Brasilia, Brazil. The funding agency has no role in the submitted work. The authors declare no potential conflicts of interest with respect to the authorship and/or publication of this article.

REFERENCES

1. Marini JC, Dang Do AN. Osteogenesis Imperfecta. [Updated 2020 Jul 26]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com I. 2000-. A from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279109>. Osteogenesis Imperfecta [Internet]. Feingold K, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder W, Dhatariya K, et al., editors. 2020. Available from: MDText.com
2. Marini JC, Forlino A, Bächinger HP, Bishop NJ, Byers PH, De Paepe A, et al. Osteogenesis imperfecta. *Nat Rev Dis Prim*. 2017;3.
3. Tsimicalis A, Boitor M, Ferland CE, Rauch F, Le May S, Carrier JI, et al. Pain and quality of life of children and adolescents with osteogenesis imperfecta over a bisphosphonate treatment cycle. *Eur J Pediatr*. 2018;177(6):891–902.
4. O’Connell AC, Marini JC. Evaluation of oral problems in an osteogenesis imperfecta population. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1999;87(2):189–96.
5. Chetty M, Roberts TS, Stephen L, Beighton P. Craniofacial manifestations in osteogenesis imperfecta type III in South Africa. *BDJ Open*. 2017;3(1):1–5.
6. Chang PC, Lin SY, Hsu KH. The craniofacial characteristics of osteogenesis imperfecta patients. *Eur J Orthod*. 2007;29(3):232–7.
7. Rizkallah J, Schwartz S, Rauch F, Glorieux F, Vu DD, Muller K, 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 Dentofac Orthop.* 2013;143(3):336–41.
8. Retrouvey JM, Schwartz S, Hartsfield JK. Oral-Facial Aspects of Osteogenesis Imperfecta. *Osteogenes Imperfecta A Transl Approach to Brittle Bone Dis.* 2013;313–27.
 9. Van Dijk FS, Sillence DO. Osteogenesis imperfecta: Clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. *Am J Med Genet Part A.* 2014;164(6):1470–81.
 10. Sillence DO, Rimoin DL. Classification of Osteogenesis Imperfecta. *Lancet.* 1978;311(8072):1041–2.
 11. Dahan-Oliel N, Oliel S, Tsimicalis A, Montpetit K, Rauch F, Dogba MJ. Quality of life in osteogenesis imperfecta: A mixed-methods systematic review. *Am J Med Genet Part A.* 2016;170(1):62–76.
 12. Najirad M, Ma MS, Rauch F, Sutton VR, Lee B, Retrouvey JM, et al. Oral Health-Related Quality of Life in Children and Adolescents with Osteogenesis Imperfecta: Cross-sectional study. *bioRxiv.* 2018;1–8.
 13. Gjørup H, Beck-Nielsen SS, Hald JD, Haubek D. Oral health-related quality of life in X-linked hypophosphataemia and osteogenesis imperfecta. *J Oral Rehabil.* 2021;48(2):160–8.
 14. Najirad M, Madathil SA, Rauch F, Sutton VR, Lee B, Retrouvey JM, et al. Malocclusion traits and oral health-related quality of life in children with osteogenesis imperfecta: A cross-sectional study. *J Am Dent Assoc.* 2020;151(7):480-490.e2.
 15. Cachia Mintoff JM, Riddington M, Parekh S. Oral health-related quality of life in children with osteogenesis imperfecta. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2022;23(2):261–70.
 16. Barbosa T de S, Vicentin MDS, Gavião MBD. Qualidade de vida e saúde bucal em crianças - parte I: Versão Brasileira do Child Perceptions Questionnaire 8-10. *Cienc e Saude Coletiva.* 2011;16(10):4077–85.
 17. Barbosa T de S, Gavião MBD. Qualidade de vida e saúde bucal em crianças - parte II: versão brasileira do Child Perceptions Questionnaire Quality of life and oral health in children - Part II: Brazilian version of the Child Perceptions Questionnaire. *Ciênc saúde coletiva.* 2011;16(7):3267–76.
 18. Barbosa TS, Tureli MCM, Gavião MBD. Validity and reliability of the child perceptions questionnaires applied in Brazilian children. *BMC Oral Health.* 2009;9(1):1–8.
 19. Frota FD de S. INFLUÊNCIA DE FATORES RELACIONADOS À SAÚDE BUCAL NA QUALIDADE DE VIDA EM ESCOLARES. Universidade Estadual de Campinas; 2014.
 20. Peres KG, Cascaes AM, Leão ATT, De Souza Côrtes MI, Vettore MV. Sociodemographic and clinical aspects of quality of life related to oral health in adolescents. *Rev Saude Publica.* 2014;47(SUPPL.3):19–28.
 21. Bica I, Pinho LMD, Silva EMB, Aparício G, Duarte J, Costa J, et al. Sociodemographic influence in health-related quality of life in adolescents. *ACTA Paul Enferm.* 2020;33:1–7.
 22. Koenker R, Bassett G. No Title Regression Quantiles. *J Chem Inf Model.* 2013;53(9):1689–99.
 23. Metelko Z, Szabo S, Diseases M, Kumar S, Delhi N, Heck V, et al. The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): Position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med.* 1995;41(10):1403–9.
 24. Jokovic A, Locker D, Stephens M, Kenny D, Tompson B, Guyatt G. Validity and reliability of a questionnaire for measuring child oral-health-related quality of life. *J Dent Res.* 2002;81(7):459–63.

25. Jokovic A, Locker D, Guyatt G. Short forms of the Child Perceptions Questionnaire for 11-14-year-old children (CPQ11-14): Development and initial evaluation. *Health Qual Life Outcomes*. 2006;4:1–9.
26. Waltimo-Sirén J, Kolkka M, Pynnönen S, Kuurila K, Kaitila I, Kovero O. Craniofacial features in osteogenesis imperfecta: A cephalometric study. *Am J Med Genet*. 2005;133 A(2):142–50.
27. Malmgren B, Andersson K, Lindahl K, Kindmark A, Grigelioniene G, Zachariadis V, et al. Tooth agenesis in osteogenesis imperfecta related to mutations in the collagen type I genes. *Oral Dis*. 2017;23(1):42–9.
28. Malmgren B, Thesleff I, Dahllöf G, Åström E, Tsilingaridis G. Abnormalities in Tooth Formation after Early Bisphosphonate Treatment in Children with Osteogenesis Imperfecta. *Calcif Tissue Int*. 2021;
29. Kotecha S, Turner PJ, Dietrich T, Dhopatkar A. The impact of tooth agenesis on oral health-related quality of life in children. *J Orthod*. 2013;40(2):122–9.
30. Kragt L, Dharmo B, Wolvius EB, Ongkosuwito EM. The impact of malocclusions on oral health-related quality of life in children—a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig*. 2016;20(8):1881–94.
31. Jabbour Z, Al-Khateeb A, Eimar H, Retrouvey JM, Rizkallah J, Glorieux FH, et al. Genotype and malocclusion in patients with osteogenesis imperfecta. *Orthod Craniofacial Res*. 2018;21(2):71–7.
32. Campos MO, Rodrigues Neto JF. Qualidade De Vida: Um Instrumento Para Promoção De Saúde. *Rev Baiana Saúde Pública*. 2008;32(2):232.
33. Fano V, Pino M Del, Celin MR, Buceta S, Gabriela Obregón M. Osteogénesis imperfecta: Estudio de la calidad de vida en los niños. *Arch Argent Pediatr*. 2013;111(4):328–31.
34. Friedlander L, Berdal A, Boizeau P, Licht BA, Manière MC, Picard A, et al. Oral health related quality of life of children and adolescents affected by rare orofacial diseases: A questionnaire-based cohort study. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):1–13.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pacientes com OI tem alterações no desenvolvimento do tecido ósseo que podem levar a malformações craniofaciais e orais. Conseqüentemente essas alterações podem afetar a articulação temporomandibular, o funcionamento do sistema estomatognático e a qualidade de vida dos pacientes (11). O tratamento da OI com infusão cíclica de pamidronato altera a formação e remodelação óssea, alterando as características histomorfométricas do osso em crescimento (9).

Este estudo teve o objetivo de caracterizar radiograficamente o trabeculado ósseo da articulação temporomandibular, bem como as alterações na qualidade vida relacionada à saúde bucal decorrentes da Osteogênese Imperfeita e seu tratamento com pamidronato em pacientes acompanhados na Clínica de Atenção Odontológica a Doenças Raras do HUB. Na primeira parte foi realizada a avaliação da microestrutura óssea da cabeça da mandíbula por meio da análise de dimensão fractal em radiográficas panorâmicas de 33 pacientes com idade entre 12 e 17 anos. Neste estudo foi possível observar que há uma diferença estatisticamente significativa entre a DF de adolescentes com OI em comparação com adolescentes sem OI. Essa diferença provavelmente é devida há uma menor complexidade do osso trabecular característica da fisiopatologia da doença no osso em crescimento. Os resultados também mostram influência do tratamento com pamidronato na microestrutura desse osso. Houve uma diferença significativa de DF menor e mais próxima dos controles nos pacientes que iniciaram o tratamento em idade mais precoce, sugerindo um efeito do pamidronato no crescimento da cabeça da mandíbula. Além disso, quanto maior o tempo de tratamento a que o adolescente foi submetido, o resultado de DF foi maior e mais próximo dos controles. Os pacientes que tiveram menos de 4 anos de tratamento tiveram uma diferença estatisticamente significativa em relação aos seus controles. Outros fatores como sexo e dose acumulada de pamidronato não demonstraram influenciar de maneira isolada o resultado de DF.

Embora isoladamente o tempo de tratamento e a idade de início tenham influenciado os resultados de DF, a análise estatística da interação entre essas e outras variáveis não permitiu afirmar que esses fatores são os responsáveis diretos pelo efeito do tratamento na microestrutura do osso trabecular na cabeça da mandíbula de pacientes com OI. São necessários mais estudos considerando outras

variáveis relacionadas à doença ou a tratamentos coadjuvantes para um resultado mais fidedigno.

Na segunda parte desse estudo foi avaliada a qualidade de vida relacionada a aspectos da saúde bucal em crianças e adolescentes com OI. Foi analisado o impacto de manifestações orofaciais de OI na percepção de qualidade de vida de 30 pacientes, com idade entre 8 a 14 anos, acompanhados pela Clínica de Atenção Odontológica em Doenças Raras no HUB. A QVRSB foi avaliada por meio do instrumento CPQ e foi correlacionada com dados clínicos como a presença de DGI, maloclusão classe III e agenesia dentária, além de fatores socioeconômicos e demográficos.

O resultado demonstrou que nessa amostra a presença das manifestações orais e craniofaciais da OI não afetaram a percepção de qualidade de vida em crianças e adolescentes. O domínio de sintomas orais foi o mais relevante para a pontuação do índice de QVRSB enquanto o domínio de bem-estar emocional obteve a maior prevalência de impacto. Os resultados também demonstraram que não houve uma variação da percepção da QV em relação à idade. Em relação à gravidade da doença, pacientes com OI leve apresentaram uma percepção pior do que pacientes com doença moderada e severa.

A Qualidade de Vida é uma medida importante de impacto em saúde, mas é também subjetiva e depende das experiências e expectativas dos pacientes, podendo também refletir os ganhos do paciente com o cuidado (56). A amostra foi formada com paciente atendidos pelo serviço de endocrinopediatria do HUB, que consiste em um centro de referência para o tratamento da OI com infusão de pamidronato de sódio. Ao mesmo tempo esses pacientes são acompanhados na Clínica de Atenção Odontológica a Doenças Raras, passando por cuidados preventivos e tratamentos restauradores quando necessário. Os pacientes que necessitam de infusão de pamidronato de sódio geralmente apresentam OI moderada e severa ou possuem características clínicas mais graves, mesmo em formas leves da doença. O tratamento quase sempre é de longa duração e iniciado em crianças muito novas. Dessa forma, os resultados desse estudo também podem refletir o impacto positivo do acesso ao cuidado multiprofissional fornecido aos pacientes na QVRSB. Para confirmação dessa hipótese sugere-se uma correlação entre o tempo de acompanhamento odontológico e a QVRSB, além de uma avaliação detalhada do plano de tratamento e intervenções recebidos pelos pacientes.

Uma limitação comum aos estudos realizados foi o tamanho reduzido das amostras e a ausência de grupos controle com pacientes sem tratamento com pamidronato de sódio. Essas são características de estudos realizados com pacientes portadores de doença rara e desenvolvidos em um único centro de referência. Sugere-se, portanto, para estudos futuros, a cooperação de outros centros de referência. No caso do estudo de qualidade de vida, sugere-se uma avaliação longitudinal dessa medida de desfecho, além da comparação com a QVRSB de pacientes com as mesmas características sociodemográficas dos nossos pacientes, porém sem Osteogênese Imperfeita e sem anomalias craniofaciais e dentárias.

Não foi possível correlacionar de maneira direta os resultados dos primeiro e segundo estudos realizados. Entretanto ambos demonstram a influência da OI nos tecidos craniofaciais e dentários, com possibilidade de alterações funcionais e impacto na qualidade de vida dos pacientes em idade de crescimento. Os resultados dos dois estudos acrescentam conhecimento que pode ser utilizado na qualificação do cuidado integral do paciente com OI. Esse conhecimento permite que os profissionais envolvidos, especialmente na odontologia, possam melhor adequar o tratamento e acompanhamento, voltando-se para as necessidades específicas e que tenham maior impacto na saúde do sistema mastigatório das crianças e adolescentes com OI.

8 REFERENCIAS

1. Hinton RJ, Jing J, Feng JQ. Genetic Influences on Temporomandibular Joint Development and Growth. 1st ed. Vol. 115, Current Topics in Developmental Biology. Elsevier Inc.; 2015. 85–109 p.
2. Leeuw R de, Klasser GD. Orofacial Pain: guidelines for assessment, diagnosis and management. 6th ed. Quintessence Publishing Co; 2016.
3. Greene CS. TMD Etiology / Treatment. *J Orofac Pain*. 2001;15(2):93–116.
4. Mortier GR, Cohn DH, Cormier-Daire V, Hall C, Krakow D, Mundlos S, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2019 revision. *Am J Med Genet Part A*. 2019;179(12):2393–419.
5. Ortega ADOL, Rosa VLM, Figueiredo Zwir LML, Ciamponi AL, Guimarães AS, Alonso LG. Anatomic and Dynamic Aspects of Stomatognathic Structures in Osteogenesis Imperfecta: A Case Report. *Cranio - J Craniomandib Pract*. 2007;25(2):144–9.
6. Sillence DO, Rimoin DL. Classification of Osteogenesis Imperfecta. *Lancet*. 1978;311(8072):1041–2.
7. Van Dijk FS, Sillence DO. Osteogenesis imperfecta: Clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. *Am J Med Genet Part A*. 2014;164(6):1470–81.
8. Forlino A, Marini JC. Osteogenesis imperfecta. *Lancet*. 2016;387(10028):1657–71.
9. Marini JC, Forlino A, Bächinger HP, Bishop NJ, Byers PH, De Paepe A, et al. Osteogenesis imperfecta. *Nat Rev Dis Prim*. 2017;3.
10. Chetty M, Roberts TS, Stephen L, Beighton P. Craniofacial manifestations in osteogenesis imperfecta type III in South Africa. *BDJ Open*. 2017;3(1):1–5.
11. Bendixen KH, Gjørup H, Baad-Hansen L, Dahl Hald J, Harsløf T, Schmidt MH, et al. Temporomandibular disorders and psychosocial status in osteogenesis imperfecta - A cross-sectional study. *BMC Oral Health*. 2018;18(1):6–13.
12. Schiffman E, Ohrbach R, Truelove E, Look J, Anderson G, Goulet J-P, et al. Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (DC/TMD) for Clinical and Research Applications: Recommendations of the International RDC/TMD Consortium Network* and Orofacial Pain Special Interest Group†. *J Oral Facial Pain Headache*. 2014;28(1):6–27.
13. Bender ME, Lipin RB, Goudy SL. Development of the Pediatric Temporomandibular Joint. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2018;30(1):1–9.
14. Badel T, Savić-Pavičin I, Zdravec D, Marotti M, Krolo I, Grbeša D. Temporomandibular joint development and functional disorders related to clinical otologic symptomatology. *Acta Clin Croat*. 2011;50(1):51–60.
15. Smartt JM, Low DW, Bartlett SP. The pediatric mandible: I. A primer on growth and development. *Plast Reconstr Surg*. 2005;116(1):258.
16. Stocum DL, Roberts WE. Part I: Development and Physiology of the Temporomandibular Joint. *Curr Osteoporos Rep*. 2018;16(4):360–8.

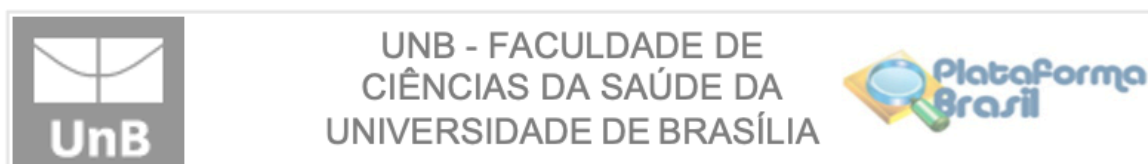
17. Roberts WE, Hartsfield JK. Bone development and function: Genetic and environmental mechanisms. *Semin Orthod*. 2004;10(2):100–22.
18. Parfitt AM, Travers R, Rauch F, Glorieux FH. Structural and cellular changes during bone growth in healthy children. *Bone*. 2000;27(4):487–94.
19. Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3 Suppl 3(Suppl 3).
20. D'Souza RN, Reuest L-B, Hinton RJ, Svoboda KKH. Development of the Craniofacial Complex. In: Bronner F., Farach-Carson M., Roach H. (eds) *Bone and Development. Topics in Bone Biology*. In: Bronner F., Farach-Carson M, Roach H, editors. *Bone and Development*. London: Springer; 2010. p. 153–81.
21. Karlo CA, Stolzmann P, Habernig S, Müller L, Saurenmann T, Kellenberger CJ. Size, shape and age-related changes of the mandibular condyle during childhood. *Eur Radiol*. 2010;20(10):2512–7.
22. Hegde S, Praveen B, Shetty SR. Morphological and Radiological Variations of Mandibular Condyles in Health and Diseases: A Systematic Review. *Dentistry*. 2013;03(01):1–5.
23. Dibbets JMH, Dijkman GEHM. The postnatal development of the temporal part of the human temporomandibular joint. A quantitative study on skulls. *Ann Anat*. 1997;179(6):569–72.
24. Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *Lancet*. 2004;24(363):1377–85.
25. Rauch F, Travers R, Parfitt AM, Glorieux FH. Static and dynamic bone histomorphometry in children with osteogenesis imperfecta. *Bone*. 2000;26(6):581–9.
26. Rauch F, Travers R, Plotkin H, Glorieux FH. The effects of intravenous pamidronate on the bone tissue of children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *J Clin Invest*. 2002;110(9):1293–9.
27. O'Connell AC, Marini JC. Evaluation of oral problems in an osteogenesis imperfecta population. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1999;87(2):189–96.
28. Chang PC, Lin SY, Hsu KH. The craniofacial characteristics of osteogenesis imperfecta patients. *Eur J Orthod*. 2007;29(3):232–7.
29. Rizkallah J, Schwartz S, Rauch F, Glorieux F, Vu DD, Muller K, 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 Dentofac Orthop*. 2013;143(3):336–41.
30. Retrouvey JM, Schwartz S, Hartsfield JK. Oral-Facial Aspects of Osteogenesis Imperfecta. *Osteogenes Imperfecta A Transl Approach to Brittle Bone Dis*. 2013;313–27.
31. Waltimo-Sirén J, Kolkka M, Pynnönen S, Kuurila K, Kaitila I, Kovero O. Craniofacial features in osteogenesis imperfecta: A cephalometric study. *Am J Med Genet*. 2005;133 A(2):142–50.
32. Jabbour Z, Al-Khateeb A, Eimar H, Retrouvey JM, Rizkallah J, Glorieux FH, et al. Genotype and malocclusion in patients with osteogenesis imperfecta. *Orthod*

- Craniofacial Res. 2018;21(2):71–7.
33. Marini JC, Dang Do AN. Osteogenesis Imperfecta. [Updated 2020 Jul 26]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com. 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279109>. Osteogenesis Imperfecta [Internet]. Feingold K, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder W, Dhatariya K, et al., editors. 2020. Available from: MDText.com
 34. Andersson K, Dahllöf G, Lindahl K, Kindmark A, Grigelioniene G, Åström E, et al. Mutations in COL1A1 and COL1A2 and dental aberrations in children and adolescents with osteogenesis imperfecta - A retrospective cohort study. *PLoS One*. 2017;12(5):1–16.
 35. Malmgren B, Andersson K, Lindahl K, Kindmark A, Grigelioniene G, Zachariadis V, et al. Tooth agenesis in osteogenesis imperfecta related to mutations in the collagen type I genes. *Oral Dis*. 2017;23(1):42–9.
 36. Schwartz S, Tsiouras P. Oral findings in osteogenesis imperfecta. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol*. 1984;57(2):161–7.
 37. Malmgren B, Tsilingaridis G, Monsef-Johansson N, Qahtani ZH Al, Dahllöf G, Åström E. Bisphosphonate Therapy and Tooth Development in Children and Adolescents with Osteogenesis Imperfecta. *Calcif Tissue Int*. 2020;107(2):143–50.
 38. Malmgren B, Thesleff I, Dahllöf G, Åström E, Tsilingaridis G. Abnormalities in Tooth Formation after Early Bisphosphonate Treatment in Children with Osteogenesis Imperfecta. *Calcif Tissue Int*. 2021;
 39. Foster BL, Ramnitz MS, Gafni RI, Burke AB, Boyce AM, Lee JS, et al. Rare Bone Diseases and Their Dental, Oral, and Craniofacial Manifestations. *J Dent Res*. 2014;93(7):75-19S.
 40. Vastardis H. The genetics of human tooth agenesis: new discoveries for understanding dental anomalies. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2000;117(6):650–6.
 41. Dwan K, Ca P, Rd S, Basel D. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta (Review). *Cochrane Libr*. 2016;(7):1–49.
 42. Pachêco-Pereira C, Almeida FT, Chavda S, Major PW, Leite A, Guerra ENS. Dental imaging of trabecular bone structure for systemic disorder screening: A systematic review. *Oral Dis*. 2019;25(4):1009–26.
 43. Majumdar S, Lin J, Link T, Millard J, Augat P, Ouyang X, et al. Fractal analysis of radiographs: Assessment of trabecular bone structure and prediction of elastic modulus and strength. *Med Phys*. 1999;26(7):1330–40.
 44. Geraets WGM, Van der Stelt PF, Elders PJM. The radiographic trabecular bone pattern during menopause. *Bone*. 1993;14(6):859–64.
 45. Sindeaux R, Figueiredo PTDS, De Melo NS, Guimarães ATB, Lazarte L, Pereira FB, et al. Fractal dimension and mandibular cortical width in normal and osteoporotic men and women. *Maturitas*. 2014;77(2):142–8.
 46. Apolinario AC, Sindeaux R, De Souza Figueiredo PT, Guimarães ATB, Acevedo AC, Castro LC, et al. Dental panoramic indices and fractal dimension measurements in osteogenesis imperfecta children under pamidronate treatment. *Dentomaxillofacial Radiol*. 2016;45(4):1–9.

47. Arsan B, Köse TE, Çene E, Özcan İ. Assessment of the trabecular structure of mandibular condyles in patients with temporomandibular disorders using fractal analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2017;123(3):382–91.
48. Lopes R, Betrouni N. Fractal and multifractal analysis: A review. *Med Image Anal*. 2009;13(4):634–49.
49. Honda E, Yoshino N, Sasaki T. Condylar appearance in panoramic radiograms of asymptomatic subjects and patients with temporomandibular disorders. *Oral Radiol*. 1994;10(2):43–53.
50. Honey OB, Scarfe WC, Hilgers MJ, Klueber K, Silveira AM, Haskell BS, et al. Accuracy of cone-beam computed tomography imaging of the temporomandibular joint: Comparisons with panoramic radiology and linear tomography. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 2007;132(4):429–38.
51. Hintze H, Wiese M, Wenzel A. Comparison of three radiographic methods for detection of morphological temporomandibular joint changes: panoramic, scanographic and tomographic examination. *Dentomaxillofacial Radiol*. 2009;38(3):134–40.
52. Marçal FF, Ribeiro EM, Costa FWG, Fonteles CSR, Teles GS, de Barros Silva PG, et al. Dental alterations on panoramic radiographs of patients with osteogenesis imperfecta in relation to clinical diagnosis, severity, and bisphosphonate regimen aspects: a STROBE-compliant case-control study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2019;128(6):621–30.
53. Najirad M, Ma MS, Rauch F, Sutton VR, Lee B, Retrouvey JM, et al. Oral Health-Related Quality of Life in Children and Adolescents with Osteogenesis Imperfecta: Cross-sectional study. *bioRxiv*. 2018;1–8.
54. Metelko Z, Szabo S, Diseases M, Kumar S, Delhi N, Heck V, et al. The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): Position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med*. 1995;41(10):1403–9.
55. Fleck MP de A. O instrumento de avaliação de qualidade de vida da Organização Mundial da Saúde (WHOQOL-100): características e perspectivas. *Cien Saude Colet*. 2000;5(1):33–8.
56. Campos MO, Rodrigues Neto JF. Qualidade De Vida: Um Instrumento Para Promoção De Saúde. *Rev Baiana Saúde Pública*. 2008;32(2):232.
57. Jokovic A, Locker D, Stephens M, Kenny D, Tompson B, Guyatt G. Validity and reliability of a questionnaire for measuring child oral-health-related quality of life. *J Dent Res*. 2002;81(7):459–63.
58. Frota FD de S. INFLUÊNCIA DE FATORES RELACIONADOS À SAÚDE BUCAL NA QUALIDADE DE VIDA EM ESCOLARES. Universidade Estadual de Campinas; 2014.
59. Aimée NR, van Wijk AJ, Maltz M, Varjão MM, Mestrinho HD, Carvalho JC. Dental caries, fluorosis, oral health determinants, and quality of life in adolescents. *Clin Oral Investig*. 2017;21(5):1811–20.
60. Béry A, Azogui-Lévy S, Boy-Lefevre M-L, Druo J-P, Decloquement C, Ouhayoun J-P, et al. Étude Grand Public De L'Impact De L'Hygiène Et De L'État Bucco-Dentaire Sur La Qualité De Vie. *Actual Odontostomatol (Paris)*. 2009;(246):157–66.

61. Dahan-Oliel N, Oliel S, Tsimicalis A, Montpetit K, Rauch F, Dogba MJ. Quality of life in osteogenesis imperfecta: A mixed-methods systematic review. *Am J Med Genet Part A*. 2016;170(1):62–76.
62. Fano V, Pino M Del, Celin MR, Buceta S, Gabriela Obregón M. Osteogénesis imperfecta: Estudio de la calidad de vida en los niños. *Arch Argent Pediatr*. 2013;111(4):328–31.
63. Tsimicalis A, Boitor M, Ferland CE, Rauch F, Le May S, Carrier JI, et al. Pain and quality of life of children and adolescents with osteogenesis imperfecta over a bisphosphonate treatment cycle. *Eur J Pediatr*. 2018;177(6):891–902.
64. Feehan AG, Zacharin MR, Lim AS, Simm PJ. A comparative study of quality of life, functional and bone outcomes in osteogenesis imperfecta with bisphosphonate therapy initiated in childhood or adulthood. *Bone*. 2018;113(2017):137–43.
65. Vanz AP, van de Sande Lee J, Pinheiro B, Zambrano M, Brizola E, da Rocha NS, et al. Health-related quality of life of children and adolescents with osteogenesis imperfecta: A cross-sectional study using PedsQL™. *BMC Pediatr*. 2018;18(1):1–6.
66. Gjørup H, Beck-Nielsen SS, Hald JD, Haubek D. Oral health-related quality of life in X-linked hypophosphataemia and osteogenesis imperfecta. *J Oral Rehabil*. 2021;48(2):160–8.
67. Cachia Mintoff JM, Riddington M, Parekh S. Oral health-related quality of life in children with osteogenesis imperfecta. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2022;23(2):261–70.
68. Najirad M, Madathil SA, Rauch F, Sutton VR, Lee B, Retrouvey JM, et al. Malocclusion traits and oral health-related quality of life in children with osteogenesis imperfecta: A cross-sectional study. *J Am Dent Assoc*. 2020;151(7):480-490.e2.
69. Barbosa T de S, Mialhe FL, Castilho ARF de, Gavião MBD. Qualidade de vida e saúde bucal em crianças e adolescentes: aspectos conceituais e metodológicos. *Physis Rev Saúde Coletiva*. 2010;20(1):283–300.
70. Zaror C, Pardo Y, Espinoza-Espinoza G, Pont À, Muñoz-Millán P, Martínez-Zapata MJ, et al. Assessing oral health-related quality of life in children and adolescents: a systematic review and standardized comparison of available instruments. *Clin Oral Investig*. 2019;23(1):65–79.
71. Jokovic A, Locker D, Guyatt G. Short forms of the Child Perceptions Questionnaire for 11-14-year-old children (CPQ11-14): Development and initial evaluation. *Health Qual Life Outcomes*. 2006;4:1–9.
72. Barbosa TS, Tureli MCM, Gavião MBD. Validity and reliability of the child perceptions questionnaires applied in Brazilian children. *BMC Oral Health*. 2009;9(1):1–8.
73. Barbosa T de S, Vicentin MDS, Gavião MBD. Qualidade de vida e saúde bucal em crianças - parte I: Versão Brasileira do Child Perceptions Questionnaire 8-10. *Cienc e Saude Coletiva*. 2011;16(10):4077–85.
74. Torres CS, Paiva SM, Vale MP, Pordeus IA, Ramos-Jorge ML, Oliveira AC, et al. Psychometric properties of the Brazilian version of the Child Perceptions Questionnaire (CPQ11-14) - Short forms. *Health Qual Life Outcomes*. 2009;7:1–7.

ANEXO A – DOCUMENTO DE APROVAÇÃO DO COMITE DE ÉTICA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação e acompanhamento odontológico de pacientes com Osteogênese Imperfeita

Pesquisador: Ana Carolina Acevedo Ponpa

Área Temática:

Versão: 2|

CAAE: 15367519.8.0000.0030

Instituição Proponente: FACULDADE DE SAÚDE - FS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.568.375

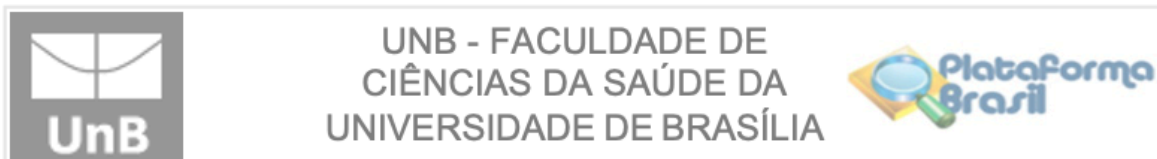
Apresentação do Projeto:

"Resumo:

O presente projeto tem como objetivo principal realizar a avaliação odontológica e acompanhamento de pacientes diagnosticados com osteogênese imperfeita (1) em atendimento no Centro Nacional de Referência para o tratamento da Osteogênese Imperfeita (OI) com pamidronato dissódico no Hospital Universitário de Brasília (HUB). Desde a criação da Clínica de Atendimento de pacientes com anomalias dentárias no HUB em 2002, diversos pacientes acometidos por síndromes e doenças raras vem recebendo acompanhamento odontológico, dentre eles 150 pacientes com diagnóstico de OI. No presente projeto, pretende-se sistematizar o estudo longitudinal das alterações craniofaciais e dentárias desses pacientes. Todos os pacientes que concordarem em participar da pesquisa, após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, serão submetidos a exame clínico detalhado da face e boca, incluindo avaliação dos dentes, língua, gengiva e mucosas intra-orais, avaliação dos tecidos ósseos, musculares, articulação temporomandibular, bem como do funcionamento do sistema mastigatório. Alguns pacientes, quando necessário para o correto diagnóstico odontológico e posterior tratamento, poderão ser submetidos a exames complementares de imagem como radiografias panorâmicas e periapicais, tomografia computadorizada ou ressonância magnética. A expectativa é a de que ao longo do projeto tenhamos uma melhor caracterização das manifestações bucais e do funcionamento do sistema mastigatório dos pacientes com OI, bem como o acompanhamento e

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3107-1947

E-mail: cepfsunb@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.568.375

promoção da saúde bucal desses pacientes."

"Metodologia Proposta:

Todos os pacientes que concordarem em participar deste estudo assinarão o termo de consentimento livre e esclarecido. A avaliação e acompanhamento odontológico dos pacientes com OI e seus familiares (pais, irmãos, filhos, tios, primos e/ou avós) serão realizados no Serviço de Endocrinologia Pediátrica e na Clínica de Atendimento a Pacientes Portadores de Anomalias de Desenvolvimento Dentário, Divisão de Odontologia, do Hospital Universitário de Brasília. Fazem parte da avaliação odontológica: a entrevista para anamnese e coleta da história clínica, o exame clínico da face e boca e, quando necessário, a solicitação de exames complementares. A avaliação segue um roteiro específico e inclui alguns questionários que estão apresentados no anexo 1 (Ficha [Clínica](#) OI e roteiro para avaliação odontológica de pacientes com OI). Uma vez que esses pacientes são acompanhados pela [clínica](#) de anomalias dentárias desde 2002, será realizada a avaliação de imagens de radiografias panorâmicas que já fazem parte dos prontuários desses pacientes. Essas radiografias serão avaliadas em relação ao número e forma dos dentes presentes, além da caracterização dos tecidos ósseos mandibulares."

"Critério de Inclusão:

Serão incluídos no projeto pacientes de ambos os gêneros com diagnóstico clínico ou histórico familiar de OI que concordarem em participar e assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido."

"Critério de Exclusão:

Serão excluídos do projeto os pacientes portadores de outra displasia esquelética ou outras síndromes que afetam o desenvolvimento dentário."

Objetivo da Pesquisa:

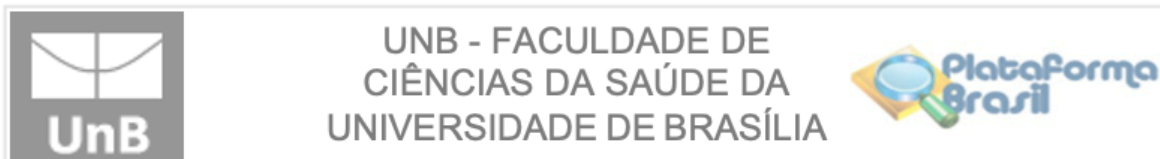
"Objetivo Primário:

Caracterizar as manifestações craniofaciais, bucais e o funcionamento do sistema mastigatório dos pacientes diagnosticados com OI em atendimento na Clínica de Atendimento de pacientes com anomalias dentárias no Hospital Universitária de Brasília (HUB) entre o período de 2002- 2022."

"Objetivo Secundário:

a. Avaliar o impacto das alterações craniofaciais e bucais na qualidade de vida de pacientes diagnosticados com OI.

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
 Bairro: Asa Norte CEP: 70.910-900
 UF: DF Município: BRASILIA
 Telefone: (61)3107-1947 E-mail: cepfsunb@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.568.375

- b. Caracterizar a presença de alterações de número e forma dentária, dentinogênese imperfeita, ~~anomaliasda~~ erupção dentárias nas dentições decíduas e permanentes de pacientes diagnosticados com OI.
- c. Caracterizar a articulação temporomandibular (ATM), a musculatura mastigatória e o funcionamento ~~dosistema~~ mastigatório de pacientes diagnosticados com OI.
- d. Avaliar a presença de disfunção temporomandibular entre os pacientes diagnosticados com OI.
- e. Avaliar a microestrutura óssea na região da mandíbula em radiografias panorâmicas de pacientes com OI."

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

"Riscos:

A caracterização das manifestações bucais e avaliação do funcionamento do sistema mastigatório em paciente com OI a que esse projeto se propõe será realizada por meio do exame odontológico que inclui anamnese e exame físico da face e boca. Os procedimentos do exame clínico são comuns em odontologia, podendo às vezes incomodar um pouco, porém oferecem risco mínimo para a saúde. O exame físico será feito por profissionais capacitados, sempre supervisionados por professores e/ou pesquisadores. Quando necessário para a investigação de alguma alteração odontológica, poderão ser solicitados exames de imagem como por exemplo radiografias panorâmicas, ~~periapicais~~ tomografias da face ou boca ou ressonância magnética da face. A dose de radiação envolvida nos exames radiográficos odontológicos é pequena e dentro dos padrões de segurança. Além disso, o setor de radiologia odontológica do HUB utiliza o exame radiográfico digital que permite a obtenção da imagem de forma mais fácil e rápida e a diminuição das doses de radiação no paciente."

"Benefícios:

O principal benefício deste projeto encontra-se no melhor entendimento das consequências esqueléticas faciais e ~~extra-esqueléticas~~ dos paciente com OI e na participação de um atendimento de saúde integral desses pacientes. O benefício do acompanhamento odontológico é especial nos pacientes que apresentam dentinogênese imperfeita, que sem orientação adequada leva a perda prematura de dentes. Os pacientes que necessitarem de tratamento odontológico específico para as condições dentárias serão encaminhados para atendimento a clínica odontológica do HUB."

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de "projeto inserido no Projeto de extensão de ação contínua "Atendimento de pacientes portadores de anomalias dentárias no Hospital Universitário de Brasília (HUB)", no qual participam

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
 Bairro: Asa Norte CEP: 70.910-900
 UF: DF Município: BRASÍLIA
 Telefone: (61)3107-1947 E-mail: cepfsunb@gmail.com



UNB - FACULDADE DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DA
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA



Continuação do Parecer: 3.568.375

alunos de iniciação científica, mestrado e doutorado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde". "Atualmente, o projeto de extensão de ação contínua que começou em 2002 é considerado centro de referência no Centro-Oeste para o diagnóstico e o acompanhamento odontológico de pacientes com doenças raras e anomalias craniofaciais e dentárias."

O r ç a m e n t o n o v a l o r d e R \$ 5 0 0, 0 0 n o d o c u m e n t o "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1294955.pdf" que diverge do valor de R\$ 2.100,00 informado no documento "Orcamento.docx". Será custeado pela própria pesquisadora. Cronograma informa etapa de coleta de dados de 01/08/2019 até 30/06/2022.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Documentos analisados para a emissão deste parecer:

1. Informações Básicas do Projeto - "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1294955.pdf", postado em 15/08/2019.
2. Carta de respostas às pendências apontadas no Parecer Consubstanciado No. 3.430.101 - "carta_encaminha_alteracoes.docx", postado em 15/08/2019.
3. Modelo de Termo de Assentimento - "NovoTALE6a9anos.docx", postado em 13/07/2019.

Recomendações:

Não se aplicam.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Análise das respostas às pendências apontadas no Parecer Consubstanciado No. 3.430.101:

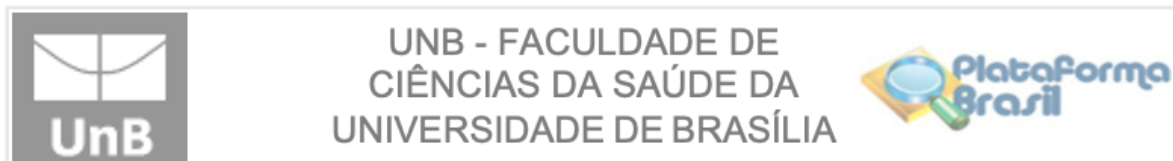
1. No Modelo de Termo de assentimento para crianças de 6 a 9 anos, "TALE6a9anos.docx", postado em 03/06/2019, não devem ser usados os personagens da Turma da Mônica devido à lei de direitos autorais (Lei 9.610/98). Solicita-se adequação.

ANÁLISE: A pesquisadora responsável informar ~~trat-se~~ de "adequação no modelo do Termo de Assentimento para crianças de 6 a 9 anos em que foram substituídos os personagens utilizados por desenhos elaborados pela própria equipe" e que "a pesquisa apresentada por este documento não foi total ou parcialmente iniciada, sendo que os dados para sua realização somente serão coletados após a aprovação do CEP-FS/UnB". O documento "NovoTALE6a9anos.docx", postado em 13/07/2019, é apresentado e está adequado.

Todas as pendências foram ~~atendidas~~ Não há óbices éticos para a realização do presente protocolo de pesquisa.

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte CEP: 70.910-900
UF: DF Município: BRASILIA
Telefone: (61)3107-1947

E-mail: cepfsunb@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.568.375

Considerações Finais a critério do CEP:

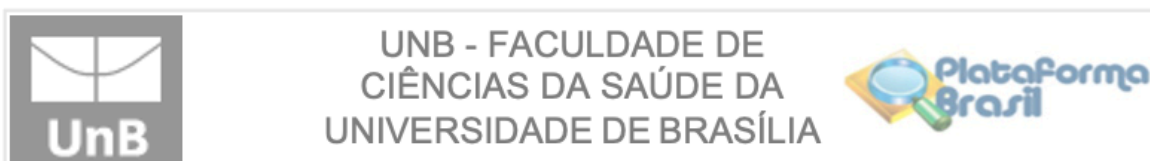
Conforme a Resolução CNS 466/2012, itens X.1.- 3.b. e XI.2.d, os pesquisadores responsáveis deverão apresentar relatórios parcial semestral e final do projeto de pesquisa, contados a partir da data de aprovação do protocolo de pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1294955.pdf	15/08/2019 15:27:32		Aceito
Outros	carta_encaminha_alteracoes.docx	15/08/2019 15:27:05	Ana Carolina Acevedo Poppe	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	NovoTALE6a9anos.docx	13/07/2019 08:06:54	Ana Carolina Acevedo Poppe	Aceito
Declaração do Patrocinador	Declaracao_insecao_onus_hub.docx	03/06/2019 21:39:25	Ana Carolina Acevedo Poppe	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Termo_ciencia_instituicao_coparticipant e.docx	03/06/2019 21:38:25	Ana Carolina Acevedo Poppe	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Termo_Concordancia_odonto_hub.docx	03/06/2019 21:37:45	Ana Carolina Acevedo Poppe	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Termo Corcodancia instituicao Hub.do cx	03/06/2019 21:35:15	Ana Carolina Acevedo Poppe	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE13a17anos.docx	03/06/2019 21:33:28	Ana Carolina Acevedo Poppe	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE10a12anos.docx	03/06/2019 21:33:11	Ana Carolina Acevedo Poppe	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Tcle responsavel.docx	03/06/2019 21:32:35	Ana Carolina Acevedo Poppe	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Tcle_adulto.docx	03/06/2019 21:32:01	Ana Carolina Acevedo Poppe	Aceito

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
 Bairro: Asa Norte CEP: 70.910-900
 UF: DF Município: BRASÍLIA
 Telefone: (61)3107-1947

E-mail: cepfsunb@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.568.375

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Formsus_ficha_clinica_Ol.pdf	16/04/2019 21:41:24	Ana Carolina Acevedo Poppe	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Termo_ciencia_instituicao_coparticipant_e_hub.pdf	16/04/2019 21:37:46	Ana Carolina Acevedo Poppe	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_pesquisa.docx	16/04/2019 21:35:34	Ana Carolina Acevedo Poppe	Aceito
Orçamento	Orcamento.docx	16/04/2019 21:34:29	Ana Carolina Acevedo Poppe	Aceito
Declaração do Patrocinador	Declaracao_insencao_Onus_hub.pdf	16/04/2019 21:34:13	Ana Carolina Acevedo Poppe	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_Concordancia_odonto_hub.pdf	16/04/2019 21:33:53	Ana Carolina Acevedo Poppe	Aceito
Cronograma	Cronograma.docx	16/04/2019 21:31:50	Ana Carolina Acevedo Poppe	Aceito
Brochura Pesquisa	Carta_pesquisador.pdf	16/04/2019 21:31:32	Ana Carolina Acevedo Poppe	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Termo_Corcodancia_instituicao_Hub.pdf	16/04/2019 12:25:47	Ana Carolina Acevedo Poppe	Aceito
Folha de Rosto	Folha_rosto.pdf	16/04/2019 12:24:42	Ana Carolina Acevedo Poppe	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BRASILIA, 11 de Setembro de 2019

Assinado por:
Marie Togashi
 (Coordenador(a))

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
 Bairro: Asa Norte CEP: 70.910-900
 UF: DF Município: BRASILIA

Telefone: (61)3107-1947

E-mail: cepfsunb@gmail.com

ANEXO B – INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE BUCAL

Questionário Qualidade de Vida Relacionada à Saúde Oral em Pacientes com Osteogênese Imperfeita (CPQ 8- 10)*

*Obrigatório

Olá, obrigado (a) por nos ajudar em nosso estudo.

Este estudo está sendo realizado para melhorar a compreensão acerca da Qualidade de Vida Relacionada à Saúde Bucal de pacientes com Osteogênese Imperfeita. Respondendo a estas questões, você nos ajudará a aprender mais sobre as experiências de pessoas jovens.

Orientações gerais

POR FAVOR, LEMBRE-SE:

1. Não escreva seu nome no questionário;
2. Isto não é uma prova e não existem respostas certas ou erradas;
3. Responda sinceramente o que você puder.
4. Não fale com ninguém sobre as perguntas enquanto você estiver respondendo-as.
5. Suas respostas são sigilosas, ninguém irá vê-las;
6. Leia cada questão cuidadosamente e pense em suas experiências nas últimas 4 semanas quando você for respondê-las.
7. Antes de você responder, pergunte a si mesmo: "Isto acontece comigo devido a problemas com meus dentes, lábios, boca ou maxilares?"
8. Selecione a melhor resposta para a sua experiência. Para isso, basta clicar no espaço da resposta correspondente.

Primeiro, responda algumas perguntas sobre você:

1. Você é menino ou menina? *

Marcar apenas uma oval.

Menino

Menina

2. Quando você nasceu? Dia/Mês/Ano *

3. Quando você pensa em seus dentes ou boca, você acha que eles são: *

Marcar apenas uma oval.

- Muito bons
- Bons
- Mais ou menos
- Ruins

4. Quanto seus dentes ou boca lhe incomodam no dia-a-dia? *

Marcar apenas uma oval.

- Nem um pouco
- Só um pouquinho
- Mais ou menos
- Muito

Agora responda o que acontece com os seus dentes nas últimas 4 semanas:

Responda as questões a seguir de acordo com a sua experiência nas últimas 4 semanas.

5. Nas últimas 4 semanas, você teve dor em seus dentes quando tomou bebidas geladas ou comeu alimentos quentes? *

Marcar apenas uma oval.

- Nunca
- Uma ou duas vezes
- Algumas vezes
- Várias vezes
- Todos os dias ou quase todos os dias

6. Nas últimas 4 semanas, você sentiu alimento grudado em seus dentes? *

Marcar apenas uma oval.

- Nunca
- Uma ou duas vezes
- Algumas vezes
- Várias vezes
- Todos os dias ou quase todos os dias

7. Nas últimas 4 semanas, você teve dificuldade para morder ou mastigar alimentos duros, como maçã, milho verde na espiga ou bife devido aos seus dentes ou sua boca? *

Marcar apenas uma oval.

- Nunca
- Uma ou duas vezes
- Algumas vezes
- Várias vezes
- Todos os dias ou quase todos os dias

8. Nas últimas 4 semanas, você teve dificuldade para comer o que gostaria devido a problemas nos seus dentes ou na sua boca? *

Marcar apenas uma oval.

- Nunca
- Uma ou duas vezes
- Algumas vezes
- Várias vezes
- Todos os dias ou quase todos os dias
-

Agora responda algumas perguntas sobre o que aconteceu com os seus sentimentos nas últimas 4 semanas:

Você já experimentou esses sentimentos por causa de seus dentes, lábios, maxilares ou boca nas últimas 4 semanas? Se você se sentiu desta maneira por outro motivo, responda "nunca".

9. Nas últimas 4 semanas, você ficou preocupado com o que as outras pessoas pensam sobre seus dentes ou sua boca? *

Marcar apenas uma oval.

- Nunca
- Uma ou duas vezes
- Algumas vezes
- Várias vezes
- Todos os dias ou quase todos os dias

10. Nas últimas 4 semanas, você ficou preocupado porque você não é tão bonito quanto os outros por causa de seus dentes ou sua boca? *

Marcar apenas uma oval.

- Nunca
- Uma ou duas vezes
- Algumas vezes
- Várias vezes
- Todos os dias ou quase todos os dias

Responda algumas perguntas sobre o que aconteceu na sua escola nas últimas 4 semanas:

Você já teve estas experiências por causa dos seus dentes, lábios, maxilares ou boca nas últimas 4 semanas? Se for por outro motivo, responda "nunca".

11. Nas últimas 4 semanas, você não quis sorrir ou rir quando estava com outras crianças devido a problemas nos seus dentes ou na sua boca? *

Marcar apenas uma oval.

- Nunca
- Uma ou duas vezes
- Algumas vezes
- Várias vezes
- Todos os dias ou quase todos os dias

12. Nas últimas 4 semanas, outras crianças tiraram sarro de você ou lhe apelidaram devido aos seus dentes ou sua boca? *

Marcar apenas uma oval.

- Nunca
- Uma ou duas vezes
- Algumas vezes
- Várias vezes
- Todos os dias ou quase todos os dias

Pronto, terminou!

13. Para saber se este questionário foi adequado para nos fornecer as informações de que precisamos, gostaríamos que um grupo de jovens o respondesse novamente. Você responderia novamente ao questionário daqui a duas semanas? *

Marcar apenas uma oval.

- Sim
- Não

Obrigado
por nos
ajudar!

Em nome da Equipe de Pesquisa em Atenção Odontológica em Pacientes com Doenças Raras da Universidade de Brasília (HUB/UnB) agradecemos a sua participação!

Questionário: Qualidade de Vida Relacionada à Saúde Oral em Pacientes com Osteogênese Imperfeita (CPQ 11- 14)

***Obrigatório**

Olá, obrigado (a) por nos ajudar em nosso estudo.
Este estudo está sendo realizado para compreender melhor a qualidade de vida relacionada à saúde bucal de pacientes com Osteogênese Imperfeita. Respondendo a estas questões, você nos ajudará a aprender mais sobre as experiências de pessoas jovens.

Orientações gerais

POR FAVOR, LEMBRE-SE:

1. Não escreva seu nome no questionário.
2. Isto não é uma prova e não existem respostas certas ou erradas;
3. Responda sinceramente o que você puder.
4. Não fale com ninguém sobre as perguntas enquanto você estiver respondendo-as.
5. Suas respostas são sigilosas, ninguém irá vê-las;
6. Leia cada questão cuidadosamente e pense em suas experiências nos últimos 3 meses quando você for respondê-las.
7. Antes de você responder, pergunte a si mesmo: "Isto acontece comigo devido a problemas com meus dentes, lábios, boca ou maxilares?"
8. Selecione a melhor resposta para a sua experiência. Para isso, basta clicar no espaço da resposta correspondente.

Pular para a pergunta 1

Inicialmente algumas perguntas sobre você

1. Você é um menino ou uma menina? *

Marcar apenas uma oval.

Menino

Menina

2. Quando você nasceu? Dia/Mês/Ano *

3. Você acha que a saúde de seus dentes, lábios, maxilares e boca é: *

Marcar apenas uma oval.

- Excelente
- Muito boa
- Boa
- Mais ou menos
- Ruim

4. As condições (boas ou ruins) de seus dentes, lábios ou boca atrapalham sua vida no dia a dia? *

Marcar apenas uma oval.

- Nem um pouco
- Só um pouquinho
- Mais ou menos
- Muito
- MUITÍSSIMO

Perguntas sobre
problemas orais

Responda as questões a seguir de acordo com a sua
experiência nos 3 últimos meses.

5. Nos últimos 3 meses, você teve dor em seus dentes, lábios, maxilares ou boca? *

Marcar apenas uma oval.

- Nunca
- Uma ou duas vezes
- Algumas vezes
- Várias vezes
- Todos os dias ou quase todos os dias

6. Nos últimos 3 meses, você teve alimento grudado dentro ou entre os dentes? *

Marcar apenas uma oval.

- Nunca
- Uma ou duas vezes
- Algumas vezes
- Várias vezes
- Todos os dias ou quase todos os dias

7. Nos últimos 3 meses, você costumou respirar pela boca (ou ficar de boca aberta) devido problemas nos seus dentes, lábios, maxilares ou boca? *

Marcar apenas uma oval.

- Nunca
- Uma ou duas vezes
- Algumas vezes
- Várias vezes
- Todos os dias ou quase todos os dias

8. Nos últimos 3 meses, você teve dificuldade para beber ou comer alimentos quentes ou frios devido aos seus dentes, lábios, maxilares ou boca? *

Marcar apenas uma oval.

- Nunca
- Uma ou duas vezes
- Algumas vezes
- Várias vezes
- Todos os dias ou quase todos os dias

Perguntas sobre
sentimentos e/ou
sensações

Você já experimentou esse sentimento por causa de seus dentes, lábios, maxilares ou boca? Se você se sentiu desta maneira por outro motivo, responda "nunca".

9. Nos últimos 3 meses, você ficou preocupado com que os outros pensam sobre seus dentes, lábios, boca ou maxilares? *

Marcar apenas uma oval.

- Nunca
- Uma ou duas vezes
- Algumas vezes
- Várias vezes
- Todos os dias ou quase todos os dias

10. Nos últimos 3 meses, você ficou se preocupou por não ser tão saudável quanto os outros devido aos seus dentes, lábios, maxilares ou boca? Se você se sentiu dessa maneira por outro motivo, responda "nunca". *

Marcar apenas uma oval.

- Nunca
- Uma ou duas vezes
- Algumas vezes
- Várias vezes
- Todos os dias ou quase todos os dias

Perguntas sobre
suas atividade em
seu tempo livre e na
companhia de
outras pessoas

Você já teve estas experiências por causa dos seus dentes, lábios, maxilares ou boca? Se for por outro motivo, responda "nunca". Nos últimos 3 meses, com que frequência você:

11. Nos últimos 3 meses, você não quis sorrir ou rir quando estava perto de outras crianças devido aos seus dentes, lábios, maxilares ou boca? *

Marcar apenas uma oval.

- Nunca
- Uma ou duas vezes
- Algumas vezes
- Várias vezes
- Todos os dias ou quase todos os dias

12. Nos últimos 3 meses, outras crianças caçoaram (tiraram sarro) de você devido aos seus dentes, lábios, maxilares ou boca? *

Marcar apenas uma oval.

- Nunca
- Uma ou duas vezes
- Algumas vezes
- Várias vezes
- Todos os dias ou quase todos os dias

Pronto, terminou!

13. Para saber se este questionário foi adequado para nos fornecer as informações de que precisamos, gostaríamos que um grupo de jovens o respondesse novamente. Você responderia novamente ao questionário daqui a duas semanas? *

Marcar apenas uma oval.

- Sim
- Não

Obrigado
por nos
ajudar!

Em nome da Equipe de Pesquisa em Atenção Odontológica em Pacientes com Doenças Raras da Universidade de Brasília (HUB/UnB) agradecemos a sua participação!

ANEXO C – QUESTIONÁRIO SÓCIOECONÔMICO

Questionário para Pais e/ou Responsáveis

Olá, obrigado (a) por nos ajudar em nosso estudo.

Este estudo está sendo realizado para compreender melhor a qualidade de vida relacionada à saúde bucal de pacientes com Osteogênese Imperfeita. Respondendo a estas questões, você nos ajudará a aprender mais sobre as experiências de pessoas jovens e suas condições de vida. Esta pesquisa foi aprovada no Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília (CEP/FS – UnB), com o registro de número 15367519.8.0000.0030 e qualquer dúvida pode ser esclarecida com a pesquisadora Letícia Quirino no contato (61) 99993-7575.

***Obrigatório**



1. Qual é o seu telefone de contato? (DDD) 9XXXX-XXXX *

2. Qual é a data de nascimento do seu filho (a)? Dia/Mês/Ano *

Primeiramente, você já conhecia a Osteogênese Imperfeita antes do paciente pelo o qual você é responsável receber o diagnóstico?

3. Você pode marcar somente uma opção. Você conhecia ou tinha ouvido falar sobre a Osteogênese Imperfeita antes de receber o diagnóstico do paciente pelo qual você é responsável? *

Marcar apenas uma oval.

- Sim
 Não

Com quem o paciente com Osteogênese Imperfeita (OI) mora?

4. Você pode marcar mais de uma opção e acrescentar algum membro em "outra opção". Por favor, marque todos os membros da família que moram na mesma casa que o paciente com Osteogênese Imperfeita (OI). *

Marque todas que se aplicam.

- Mãe
 Pai
 Irmãos
 Avós
 Tios
 Outro: _____

5. Na casa na qual o paciente com OI mora, existe um chefe de família. Você pode marcar apenas uma opção. Quem é ele/ela? *

Marcar apenas uma oval.

- Mãe do paciente com OI
 Pai do paciente com OI
 Avós (ôs) do paciente com OI
 Tios (as) do paciente com OI
 Irmãos do paciente com OI

Qual é o nível de escolaridade do(a) chefe da família?

6. Você pode marcar apenas uma opção. Qual é o nível de escolaridade do(a) chefe da família?

Marcar apenas uma oval.

- Ensino Fundamental I (até a alfabetização) completo e Ensino Fundamental II (até a 9 série) incompleto
- Ensino Fundamental II completo e Ensino médio incompleto
- Ensino médio completo e Ensino superior incompleto
- Ensino superior completo

Qual é a renda salarial da família?

7. Marque apenas uma opção. Qual é a renda atual salarial da família? *

Marcar apenas uma oval.

- Menos que 1 salário mínimo
- Entre 2 e 4 salários mínimos
- Entre 4 e 10 salários mínimos
- Entre 10 a 20 salários mínimos
- Acima de 20 salários mínimos

Além do HUB/DF (UnB), o paciente com Osteogênese Imperfeita frequente/frequentou qual tipo de sistema de saúde odontológico?

8. Você pode marcar apenas uma opção. Quais sistema de saúde odontológico o paciente com Osteogênese Imperfeita já frequentou? *

Marcar apenas uma oval.

- Ele(a) não frequenta outro consultório odontológico além do HUB/DF.
- Ele(a) frequenta ou já frequentou um consultório odontológico particular (privado)
- Ele(a) frequenta ou já frequentou um consultório odontológico público, diferente do HUB.
- Ele (a) já frequentou quanto outros serviços públicos (diferentes do HUB), como também um sistema privado.

O paciente com OI estuda?

9. Você pode marcar apenas uma opção. O paciente com Osteogênese Imperfeita * estuda?

Marcar apenas uma oval.

- Sim, atualmente ele(a) frequenta a escola ou a faculdade regularmente
- Não, atualmente ele (a) não frequenta mais a escola ou a faculdade.

10. Você pode marcar apenas uma opção. Em qual nível de escolaridade o paciente com Osteogênese Imperfeita (OI) está? *

Marcar apenas uma oval.

- Pré- Alfabetização
- Alfabetização
- 1°, 2° ou 3° ano do Ensino Fundamental
- 4°, 5° ou 6° ano do Ensino Fundamental
- da 7° a 9° ano do Ensino Fundamental
- Ensino Médio Incompleto
- Ensino Médio Completo
- Ensino Superior Incompleto
- Ensino Superior Completo

Obrigado
por nos
ajudar!

Em nome da Equipe de Pesquisa em Atenção Odontológica em Pacientes com Doenças Raras da Universidade de Brasília (HUB/UnB) agradecemos a sua participação!