

CYNTIA CLAUDINO MARQUES DE ARAÚJO

**ESTUDO DO DESENVOLVIMENTO E MATURAÇÃO DENTÁRIA DE
PACIENTES COM OSTEOGÊNESE IMPERFEITA EM TRATAMENTO
COM PAMIDRONATO NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA**

BRASÍLIA

2012

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

CYNTIA CLAUDINO MARQUES DE ARAÚJO

**ESTUDO DO DESENVOLVIMENTO E MATURAÇÃO DENTÁRIA DE
PACIENTES COM OSTEOGÊNESE IMPERFEITA EM TRATAMENTO
COM PAMIDRONATO NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA**

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de mestre 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 Poppe**

BRASÍLIA

2012

CYNTIA CLAUDINO MARQUES DE ARAÚJO

**ESTUDO DO DESENVOLVIMENTO E MATURAÇÃO DENTÁRIA DE
PACIENTES COM OSTEOGÊNESE IMPERFEITA EM TRATAMENTO
COM PAMIDRONATO NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA**

Dissertação apresentada como requisito parcial
para obtenção do título de mestre em Ciências da
Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde, da Universidade de Brasília.

Aprovada em ____/____/____

BANCA EXAMINADORA:

Profa. Dra. Ana Carolina Acevedo Poppe-Presidente

Profa. Dra. Heliana Dantas Mestrinho-UnB

Paulo Márcio Yamaguti-UnB

Dedico este trabalho

*Primeiramente a **Deus** por estar sempre comigo, em todas as etapas da minha vida.*

*A minha mãe, **Ailéa Maria Claudino Marques**, pelo exemplo de mulher e mãe batalhadora, meu exemplo de vida.*

*Ao meu filho, **Arthur Marques de Araújo**, que chegou a este mundo como um presente divino para nossas vidas no período de realização deste curso, carregando minha mente de forças para não desistir e chegar até aqui.*

*E, especialmente, ao meu marido, **Rafael Cavalcanti de Araújo**, pelo amor, carinho, compreensão e apoio demonstrado todos esses anos que foram essenciais para não permitir que eu desistisse dessa jornada.*

AGRADECIMENTOS

À minha querida orientadora, **Prof^a. Dr^a. Ana Carolina Acevedo Poppe**, por ser um exemplo de dedicação à pesquisa, pela orientação e conhecimentos transmitidos para a realização deste trabalho. E, ainda, pelo apoio essencial no momento em que mais precisei, ao descobrir que meu Arthur chegaria a este mundo no decorrer do curso. Muito obrigada. Nunca esquecerei.

Ao meu querido marido, **Rafael Cavalcanti de Araújo**, que, além de todo o apoio em cuidar do nosso filho na minha ausência, aplicou todo o seu conhecimento estatístico, o qual foi indispensável para realização deste trabalho.

À minha mãe, **Ailéa Maria Claudino Marques** e meu padrasto, **Mário Ferreira Guimarães**, por todo apoio e incentivo à minha formação pessoal e profissional.

Ao meu filho, **Arthur Marques de Araújo**, que sempre me deu forças com seu jeitinho carinhoso, meigo e amável, recarregando minhas energias para seguir em frente.

Aos meus irmãos, **Ronaldo de Lima Marques Júnior** e **Robson Claudino Marques**, que apesar da distância estão sempre presentes no pensamento e no coração.

Aos meus sogros, **Eduardo Gomes de Araújo** e **Maria de Nazaré Leite Cavalcanti de Araújo**, que são exemplos de pais para mim e tenho muito orgulho de fazer parte dessa família.

À **Prof^a. Dr^a. Heliana Dantas Mestrinho**, por seus ensinamentos, por sua garra e perseverança transmitidas, pelo exemplo de mulher, mãe, esposa e chefe querida. Muito obrigada.

À **Prof^a Dr^a. Lilian Marly de Paula**, pela amizade e incentivos para a realização deste trabalho.

Ao amigo e **Prof. Dr. André Ferreira Leite**, pela ajuda, disponibilidade e apoio essencial para elaboração e envio do artigo.

Ao amigo, **Dr. Paulo Yamaguti**, por compartilhar todo o conhecimento e sabedoria científica.

Às amigas, **Dr^a. Érika Assunção MSc** e **Dr^a. Ana Carolina Apolinário MSc**, por compartilharem suas experiências com os pacientes portadores de Osteogênese Imperfeita e seus trabalhos realizados anteriormente de valiosa contribuição.

À minha sócia, **Caroline Góes Ribeiro Almeida**, pelo companheirismo, amizade e apoio na administração da Odonto Clinic Odontologia Ltda.

Aos colegas do Projeto de Extensão para Atendimento de Pacientes Portadores de Anomalias Dentárias do Hospital Universitário de Brasília (HUB).

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, à Faculdade de Ciências da Saúde e à Universidade de Brasília.

Aos pacientes portadores de Osteogênese Imperfeita e seus responsáveis pela confiança e participação neste projeto.

Ao HUB e toda equipe de funcionários, pela recepção e estrutura.

“Uma educação que possibilite ao homem a discussão corajosa de sua problemática. De sua inserção nesta problemática. Que coloca em diálogo constante com o outro. Que o predispõe a constantes revisões. À análise crítica de seus ‘olhados’. A uma certa rebeldia no sentido mais humano da expressão. Que o identifique com métodos e processos científicos”.

Paulo Freire

RESUMO

Osteogênese Imperfeita (OI) é um grupo de condições hereditárias caracterizado pela fragilidade óssea e susceptibilidade a fraturas com uma ampla variação fenotípica. Nos últimos anos, estudos que avaliaram o tratamento com bisfosfonatos em crianças com OI têm demonstrado que estes medicamentos antirreabsortivos podem aumentar a densidade óssea, reduzir a incidência de fraturas e diminuir a dor nestes pacientes. Porém, seu uso prolongado e contínuo pode ocasionar alguns efeitos indesejáveis, dentre eles o atraso na erupção dentária. Este estudo tem como objetivo verificar se o uso do Pamidronato, que é um tipo de bisfosfonato, interfere no processo de desenvolvimento dentário em pacientes com OI no Hospital Universitário de Brasília. Para tanto, foram analisados prontuários médico e odontológico, assim como as radiografias extrabucais panorâmicas de 45 indivíduos com OI em tratamento com pamidronato com faixa etária compreendida entre 4 e 16 anos. Este grupo foi pareado por idade e sexo com exames de 90 indivíduos saudáveis. A análise radiográfica do desenvolvimento dentário foi realizada por um único pesquisador. A concordância intraexaminador, avaliada previamente, apresentou um percentual de concordância (90%) e coeficiente Kappa (0,85). Três métodos de análise da maturação dentária foram utilizados: Demirjian, Willems e Chaillet. Foram calculadas as médias das idades dentárias e, posteriormente, a diferença entre as médias da idade dentária e cronológica em ambos os grupos. A análise estatística desta diferença entre os grupos foi realizada pelos testes t e Mann-Whitney. A ocorrência de Dentinogênese Imperfeita (DI) foi relatada em 46,67% dos prontuários examinados. Na comparação entre os grupos, verificou-se que não houve diferença estatisticamente significativa entre os métodos de análise da idade dentária utilizados. Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes ($p < 0,05$) no desenvolvimento dentário de indivíduos com OI em relação ao grupo de indivíduos saudáveis. Adicionalmente, nenhuma correlação estatisticamente significativa foi encontrada entre a média da diferença da idade dentária e cronológica com a quantidade de doses e o tempo de uso do Pamidronato.

Palavras-chave: Osteogênese Imperfeita; Pamidronato; erupção dentária; radiografia panorâmica.

ABSTRACT

Osteogenesis Imperfecta (OI) is a group of inherited conditions characterized by susceptibility to bone fractures, with a wide variation in phenotype. In recent years, studies evaluating treatment with bisphosphonates in children with OI have shown that these anti-resorptive drugs can increase bone density, reduce fractures incidence and decrease pain in these patients. The aims of this study were: to characterize the oral manifestations of 45 children with OI who received intravenous pamidronate at the Pediatric Endocrinology Unit and were followed up at the Oral Care Center Inherited Diseases at the University Hospital of Brasilia; to compare the dental maturity of these 45 children with 90 healthy children matched by age and sex. Records and panoramic radiographs of individuals with OI aged between 4 and 16 years were analyzed. Radiographic evaluation of dental maturity was assessed by a single researcher. The intra-observer agreement was evaluated by the percentage of intra-observer agreement (90%) and the Cohen's Kappa Coefficient (0,85). Three assessment methods to dental maturity were used. The first, widely used and accepted in the literature, was proposed by Demirjian. The other two methods were proposed by Willems and Chaillet, and were used in order to correct possible overestimation of dental age, presented in Demirjian. The mean dental age was calculated and, subsequently, the difference between mean dental age and chronological age in both groups. The comparison between the groups was performed by the t test and Mann-Whitney test. The occurrence of Dentinogenesis Imperfecta (DI) was reported in 67% of records examined and no report of osteonecrosis in the jaw was found. The results of radiographic evaluation by the three methods showed, in general, an overestimation of dental age in all groups, as previously reported in the literature. No statistical significance was found ($p < 0.05$) between the mean difference of dental age and chronological age in both groups at any of the three methods. Additionally, no correlation was found between the differences of dental age and chronological age and the doses and duration of use of pamidronate. In conclusion, the present study is the first report evaluating the effect of dental maturity in children with OI who make use of pamidronate and it was not observed delay in dental maturity when compared with healthy children.

Keywords: Osteogenesis Imperfecta, Pamidronate, tooth eruption, panoramic radiography.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Biossíntese do colágeno tipo I, indicando os genes que estão envolvidos com OI.....	29
Figura 2 - Esquema representando os genes COL1A1 e COL1A2 do colágeno tipo I, que consiste em duas cadeias $\alpha 1$ e uma $\alpha 2$	30
Figura 3 - Mecanismo de ação dos bisfosfonatos nos osteoclastos.....	34
Figura 4 - Estágios de desenvolvimento dentário da dentição permanente adaptada do método Demirjian	44
Figura 5 - Tabela de <i>scores</i> de maturidade para cada dente permanente inferior esquerdo proposto por Demirjian	45
Figura 6 - Tabela de conversão da idade dentário proposta por Demirjian para o sexo masculino.....	46
Figura 7 - Tabela de conversão da idade dentário proposta por Demirjian para o sexo feminino	47
Figura 8 - Tabelas do método Willems para ambos os sexos que fornecem a idade dentária	48
Figura 9 - Tabelas do método de Chaillet que fornecem a idade dentária	49
Figura 10 - Radiografia panorâmica de indivíduos do sexo masculino com presença de DI apresentando constrictão cervical, coroas bulbosas, câmara pulpar e canais radiculares obliterados e dentes impactados	54
Figura 11 - Radiografia panorâmica de indivíduos do sexo feminino com OI tipo III e presença de DI apresentando constrictão cervical, coroas bulbosas, câmara pulpar e canais radiculares obliterados e agenesia	55
Figura 12 - Gráfico representando a acurácia da idade dentária pelo método Demirjian	57
Figura 13 - Análise da reprodutibilidade relacionando a diferença e média entre idade dentária e cronológica, pelo método Demirjian, no grupo 2.....	58
Figura 14 - Análise da reprodutibilidade relacionando a diferença e média entre idade dentária e cronológica, pelo método Demirjian, no grupo 1.....	59
Figura 15 - Gráfico representando a acurácia da idade dentária pelo método Willems	94
Figura 16 - Gráfico representando a acurácia da idade dentária pelo método Chaillet	95
Figura 17 - Análise da reprodutibilidade relacionando a diferença e média entre idade dentária e cronológica, pelo método Willems, no grupo 2	97

Figura 18 - Análise da reprodutibilidade relacionando a diferença e média entre idade dentária e cronológica, pelo método Willems, no grupo 1	98
Figura 19 - Análise da reprodutibilidade relacionando a diferença e média entre idade dentária e cronológica, pelo método Chaillet, no grupo 2.....	100
Figura 20 - Análise da reprodutibilidade relacionando a diferença e média entre idade dentária e cronológica, pelo método Chaillet, no grupo 1.....	101

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação dos tipos I-IV de OI de acordo com Silence	21
Tabela 2 - Classificação para OI segundo Silence expandida com novos tipos.....	23
Tabela 3 - Distribuição da amostra de acordo com faixa etária e sexo	42
Tabela 4 - Distribuição da amostra de acordo com o tipo de OI, sexo e faixa etária.	52
Tabela 5 - Distribuição da amostra de acordo com Dentinogênese Imperfeita, sexo e tipo de OI.....	53
Tabela 6 - Distribuição da média da idade cronológica de acordo com faixa etária e sexo.....	55
Tabela 7 - Percentual de concordância intraexaminador e coeficiente Kappa de concordância da classificação dos estágios de desenvolvimento A-H dos sete dentes mandibulares esquerdos, de acordo com o método Demirjian, realizado nas 135 radiografias panorâmicas	56
Tabela 8 - Distribuição da média da idade dentária pelo método Demirjian, de acordo com a faixa etária e o sexo.....	56
Tabela 9 - Comparação entre média da idade dentária, pelo método Demirjian, e idade cronológica no sexo masculino, do grupo 2, por faixa etária	57
Tabela 10 - Comparação entre média da idade dentária, pelo método Demirjian, e idade cronológica no sexo feminino, do grupo 2, por faixa etária.....	58
Tabela 11 - Comparação entre média da idade dentária pelo método Demirjian e idade cronológica no sexo masculino, no grupo 1, por faixa etária	59
Tabela 12 - Comparação entre média da idade dentária pelo método Demirjian e idade cronológica no sexo feminino, no grupo 1, por faixa etária.....	59
Tabela 13 - Comparação da média da idade dentária e cronológica, usando o método Demirjian para ambos os grupos.....	60
Tabela 14 - Comparação da média da diferença entre a idade dentária estimada e cronológica, pelo método Demirjian, nos dois grupos, de acordo com o sexo	60
Tabela 15 - Comparação da diferença das médias da idade dentária e idade cronológica, no sexo masculino, por faixa etária, dos grupos 1 e 2 pelo método Demirjian	61
Tabela 16 - Comparação da diferença das médias da idade dentária e idade cronológica, no sexo feminino, por faixa etária, dos grupos 1 e 2 pelo método Demirjian	61
Tabela 17 - Distribuição da amostra de acordo com o número de doses de pamidronato, por sexo e faixa etária	62

Tabela 18 - Distribuição da amostra de acordo com o tempo de uso do pamidronato por sexo e faixa etária	62
Tabela 19 - Correlação entre a média da diferença da idade dentária estimada com a idade cronológica e quantidade de doses de pamidronato, no sexo masculino, de acordo com a faixa etária pelo método Demirjian	63
Tabela 20 - Correlação entre a média da diferença da idade dentária estimada com a idade cronológica e quantidade de doses de pamidronato, no sexo feminino, de acordo com a faixa etária pelo método Demirjian	63
Tabela 21 - Correlação entre a média da diferença da idade dentária estimada com a idade cronológica e o tempo de uso do pamidronato, no sexo masculino, de acordo com a faixa etária pelo método Demirjian	63
Tabela 22 - Correlação entre a média da diferença da idade dentária estimada com a idade cronológica e o tempo de uso do pamidronato, no sexo feminino, de acordo com a faixa etária pelo método Demirjian	64
Tabela 23 - Correlação entre a média da diferença da idade dentária estimada com a idade cronológica e quantidade de doses de pamidronato de acordo com o sexo ...	64
Tabela 24 - Correlação entre a média da diferença da idade dentária estimada com a idade cronológica e o tempo de uso do Pamidronato de acordo com o sexo	64
Tabela 25 - Doses do Pamidronato preconizadas no HUB	90
Tabela 26 - Distribuição da média da idade dentária pelo método Willems, de acordo com faixa etária e sexo	94
Tabela 27 - Distribuição da média da idade dentária pelo método Chaillet, de acordo com faixa etária e sexo	95
Tabela 28 - Comparação entre média da idade dentária, pelo método Willems, e idade cronológica, no sexo masculino, do grupo 2 por faixa etária	96
Tabela 29 - Comparação entre média da idade dentária, pelo método Willems, e idade cronológica, no sexo feminino, do grupo 2 por faixa etária.....	96
Tabela 30 - Comparação entre a média da idade dentária pelo método Willems e idade cronológica, no sexo masculino, no grupo 1 por faixa etária	97
Tabela 31 - Comparação entre a média da idade dentária pelo método Willems e idade cronológica, no sexo feminino, no grupo 1 por faixa etária.....	97
Tabela 32 - Comparação da média da idade dentária e cronológica, pelo método Willems, para ambos os grupos	98
Tabela 33 - Comparação da média da diferença entre a idade dentária estimada e cronológica, pelo método Willems nos dois grupos, de acordo com o sexo	99
Tabela 34 - Comparação da diferença das médias da idade dentária e cronológica, no sexo masculino, por faixa etária, dos grupos 1 e 2 pelo método Willems	99

Tabela 35 - Comparação da diferença das médias da idade dentária e cronológica, no sexo feminino, por faixa etária dos grupos 1 e 2 pelo método Willems	99
Tabela 36 - Comparação entre média da idade dentária, pelo método Chaillet, e idade cronológica, no sexo masculino, do grupo 2 por faixa etária	100
Tabela 37 - Comparação entre média da idade dentária, pelo método Chaillet, e idade cronológica, no sexo feminino, do grupo 2 por faixa etária.....	100
Tabela 38 - Comparação entre a média da idade dentária, pelo método Chaillet, e idade cronológica, no sexo masculino, no grupo 1 por faixa etária	101
Tabela 39 - Comparação entre a média da idade dentária, pelo método Chaillet, e idade cronológica, no sexo feminino, no grupo 1 por faixa etária.....	101
Tabela 40 - Comparação entre média da idade dentária e cronológica, pelo método Chaillet, para ambos os grupos.....	102
Tabela 41 - Comparação da média da diferença entre a idade dentária estimada e cronológica, pelo método Chaillet nos dois grupos, de acordo com o sexo	102
Tabela 42 - Comparação da diferença das médias da idade dentária e cronológica, no sexo masculino, por faixa etária dos grupos 1 e 2 pelo método Chaillet.....	102
Tabela 43 - Comparação da diferença das médias da ID e IC, no sexo feminino, por faixa etária dos grupos 1 e 2, pelo método Chaillet.....	103
Tabela 44 - Correlação entre a média da diferença da idade dentária estimada com a idade cronológica e quantidade de doses de pamidronato, no sexo masculino, de acordo com a faixa etária pelos método Willems e Chaillet	103
Tabela 45 - Correlação entre a média da diferença da idade dentária estimada com a idade cronológica e quantidade de doses de pamidronato, no sexo feminino, de acordo com a faixa etária pelos método Willems e Chaillet	103
Tabela 46 - Correlação entre a média da diferença da idade dentária estimada com a idade cronológica e o tempo de uso do pamidronato, no sexo masculino, de acordo com a faixa etária pelos métodos Willems e Chaillet	104
Tabela 47 - Correlação entre a média da diferença da idade dentária estimada com a idade cronológica e o tempo de uso do pamidronato, no sexo feminino, de acordo com a faixa etária pelos métodos Willems e Chaillet	104
Tabela 48 - Correlação entre a média da diferença da idade dentária estimada com a idade cronológica e quantidade de doses de pamidronato de acordo com o sexo pelos métodos Willems e Chaillet.....	104
Tabela 49 - Correlação entre a média da diferença da idade dentária estimada com a idade cronológica e o tempo de uso do pamidronato de acordo com o sexo pelos métodos Willems e Chaillet	105

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BMP1/mTLD -	Proteína morfogenética óssea 1 / Tolloid homólogo da drosófila
BRONJ -	Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw
COL1A1 -	Gene que codifica a cadeia α 1 do colágeno tipo I
COL1A2 -	Gene que codifica a cadeia α 2 do colágeno tipo I
CRTAP -	Proteína associada à cartilagem
CyPB -	Ciclofilina B
DD -	Displasia dentinária
DF -	Distrito Federal
DI -	Dentinogênese imperfeita
DMO -	Densidade mineral óssea
FKBP10 -	Gene que codifica o FK506 Ligado à proteína 10
FS/UNB -	Faculdade de Saúde da Universidade de Brasília
HUB -	Hospital Universitário de Brasília
IC -	Idade cronológica
ID -	Idade dentária
LEPRE1 -	Proteoglicano enriquecido leucina e prolina 1
MS -	Ministério da Saúde
OI -	Osteogênese Imperfeita
P3H1 -	Prolil 3 Hidroxilase
PAM -	Pamidronato Dissódico
PEDF -	Fator derivado do epitélio pigmentado
PPIB -	Gene que codifica o peptidil prolil isomerase B
SERPINF1 -	Gene que codifica a serpina inibidor peptidase, F Clade, membro 1
SERPINH1 -	Gene que codifica a serpina inibidor peptidase, H Clade, membro 1
SP7/OSX -	Gene que codifica a proteína específica 7 / Osterix
UNB -	Universidade de Brasília
α 1	Cadeia alfa um do colágeno tipo I
α 2	Cadeia alfa dois do colágeno tipo I

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
2 REVISÃO DA LITERATURA	19
2.1 Histórico	19
2.2 Classificação	20
2.3 Prevalência.....	25
2.4 Manifestações craniofaciais e bucais	25
2.5 Etiopatogenia	28
2.6 Diagnóstico.....	31
2.7 Prognóstico e tratamento	33
3 OBJETIVOS	38
3.1 Geral.....	38
3.2 Específicos	38
4 HIPÓTESE	39
5 MÉTODOS	40
5.1 Amostra	40
5.1.1 Critérios de inclusão	40
5.1.2 Critérios de exclusão	41
5.2 Procedimentos para coleta e análise dos dados	42
5.2.1 Radiografia panorâmica.....	43
5.2.2 Métodos de estimação da idade dentária	43
5.3 Análise estatística	49
6 RESULTADOS	52
6.1 Caracterização da amostra	52
6.1.1 Grupo 1 – Indivíduos com Osteogênese Imperfeita.....	52
6.2 Concordância Intraobservador para as mensurações	56
6.3 Estimativa da idade dentária pelo método Demirjian	56
6.4 Comparação entre idade dentária e cronológica pelo método Demirjian	57
6.5 Correlação entre idade dentária e cronológica pelo método Demirjian, doses e tempo de uso do Pamidronato Dissódico no grupo 1	61
6 DISCUSSÃO	65
7 CONCLUSÃO	71
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	72

ANEXOS	89
APÊNDICES	93

1 INTRODUÇÃO

Osteogênese Imperfeita (OI) pode ser definida como um grupo heterogêneo de doenças hereditárias do tecido conjuntivo caracterizada, clinicamente, por fragilidade óssea e aumento da suscetibilidade a fraturas. A prevalência de OI é entre 1 a 7:100.000 nascidos, de acordo com a origem geodemográfica da população estudada. O modo de herança é, principalmente, autossômica dominante, mas também o modo de herança autossômica recessiva tem sido relatado na literatura (1-3).

OI é uma doença com fenótipo extremamente variável, que vai desde casos graves com letalidade pré-natal até casos leves que podem apresentar características semelhantes às da população em geral. A deficiência de crescimento e baixa estatura são características comuns em pacientes com OI. Além disso, manifestações extraesqueléticas, como esclera azulada, dentinogênese imperfeita (DI), hiperextensibilidade ligamentar, deficiência auditiva pós-puberal e ossos wormianos podem ser observados nos pacientes (1-2, 4-5).

A classificação da OI mais comumente utilizada está baseada em achados clínicos e radiográficos de acordo com Sillence (1), que dividiu OI em quatro tipos: I (OMIM 166200), II (OMIM 166210), III (OMIM 259420) e IV (OMIM 166220), sendo os grupos I e IV subdivididos em A e B, dependendo da presença ou ausência de DI. Mais recentemente, outros 9 tipos de OI foram relatados e uma nova classificação tem sido utilizada incluindo os tipos: V (OMIM 610967), VI (OMIM 613982), VII (OMIM 610682), VIII (OMIM 610915), IX (OMIM 259440), X (OMIM 613848), XI (OMIM 610968), XII (OMIM 613849) e XIII (OMIM 614856) (2-3, 6-14).

Aproximadamente 90% dos casos de OI estão associados com mutações em dois genes que codificam as cadeias alfa um e alfa dois do colágeno tipo I, COL1A1 (OMIM 120150) e COL1A2 (OMIM 120160), respectivamente e cerca de 10% dos casos estão associados a genes que codificam proteínas envolvidas em modificações pós-translacionais do colágeno tipo I e complexo inibição intracelular. Acredita-se que os novos tipos de OI não estejam associados com defeitos no colágeno tipo I. Variações na sequência de casos de OI autossômica recessiva revelaram mutações em oito genes diferentes: CRTAP (OMIM 605497), LEPRE1

(OMIM 610339), PPIB (OMIM 123841), SP7/OSX (OMIM 606633), SERPINH1(OMIM 600943), FKBP10 (OMIM 607063), SERPINF1 (OMIM 172860) e BMP1/mTLD (OMIM 112264) (15-16).

No tratamento da OI, o Pamidronato Dissódico (PAM), um bisfosfonato intravenoso, tem sido amplamente usado para tratar crianças nas formas moderadas a severas. Desde 1991, estudos têm demonstrado efeito positivo do PAM sobre a massa óssea, morfometria vertebral, a taxa de fratura e a mobilidade em indivíduos com OI que utilizam bisfosfonatos (17-22). Os compostos bisfosfonatos são inibidores potentes da reabsorção óssea e têm sido referidos como tendo efeitos benéficos nos indivíduos com OI. Acredita-se que os bisfosfonatos tenham uma atividade antirreabsortiva, interferindo na ação dos osteoclastos de forma direta ou indireta. Eles agem diretamente impedindo o recrutamento dos osteoclastos pelo tecido ósseo, inibindo a ação dos osteoclastos que já estão presentes no osso ou reduzindo o tempo de meia vida destes por apoptose. Podem agir ainda de forma indireta nos osteoblastos que vão impedir o tecido ósseo de recrutar os osteoclastos (23-24). A utilização dos bisfosfonatos tem sido eficaz na redução da taxa de reabsorção do osso para melhorar a densidade óssea e, por conseguinte, reduzir a incidência de fraturas e deformações. Além disso, a terapia resulta, em casos graves, na diminuição da dor óssea e na melhora da locomoção (18, 21, 25).

Apesar dos benefícios dos bisfosfonatos relatados na literatura, o uso prolongado e contínuo pode ocasionar alguns efeitos indesejáveis. Dentre estes sugere-se um atraso na erupção dentária, como relatado em estudos realizados em roedores (26-27). Em 2008, Kamoun-Goldrat e colaboradores (28) relataram um atraso de surgimento de dentes na cavidade oral de crianças com OI tratadas com PAM. No entanto, o desenvolvimento dentário e a formação das raízes dos dentes não foram avaliados.

Este estudo, portanto, teve como objetivo avaliar o desenvolvimento dentário por meio da radiografia panorâmica de indivíduos com OI, que fazem terapia com PAM intravenoso no Hospital Universitário de Brasília, utilizando como controle um grupo de indivíduos saudáveis pareados por sexo e idade.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Histórico

O primeiro paciente conhecido com OI provavelmente data de cerca de 1000 a.C. e parece ser um lactente egípcio. Esta conclusão pôde ser tirada depois de se estudar os restos de uma múmia egípcia. A primeira descrição de OI foi dada em 1788 por um cirurgião do exército sueco, Olaus Jakob Ekman que em sua tese sobre "Osteomalácia Congênita" descreveu três gerações de uma família com fragilidade óssea hereditária (apud 6).

Um professor anatomo-patologista e ginecologista, de Strasburgo, chamado Lobstein, relatou em 1833 três casos de fragilidade óssea numa família que tinha osteoporose, múltiplas fraturas desenvolvidas e deformidades brandas dos ossos longos em momentos variados depois do nascimento, denominando-a de "osteopsatirose idiopática". O termo "osteogênese imperfeita" apareceu pela primeira vez na literatura em 1849, quando Willem Vrolik descreveu o caso de um recém-nascido com múltiplas fraturas e ossos wormianos (apud 29).

Em 1906, Looser analisou semelhanças histológicas entre estes dois tipos descritos e havia demonstrado que o quadro microscópico das duas formas era praticamente o mesmo. Neste mesmo período, este autor fez a primeira tentativa de classificação da doença nas formas "congénita", descrita por Vrolik, que apresentava alta taxa de mortalidade precoce, estando incluídas as formas letais e mais graves; e "tarda", referida por Lobstein, denominada anteriormente como "osteopsatirose idiopática", a qual as características surgiam após o período neonatal e com prognóstico melhor (apud 29).

Desde então, vários nomes foram usados para descrever a fragilidade óssea familiar, recebendo várias denominações ao longo do tempo, como: Doença dos Ossos Frágeis, Síndrome de Eddowe, Osteosatiroses, Fragilidade Óssea, Síndrome de Van der Hoeve, Doença de Vrolik e Doença de Lobstein (4).

Uma das manifestações clínicas presentes nos pacientes portadores de OI é a surdez, que pode ser desenvolvida com o passar do tempo. O primeiro autor a descrever a perda auditiva foi Adair-Dighton em 1912. Van der Hoeve e de Kleyn,

em 1918, avançaram com a ideia de que a perda auditiva era devido à otesclerose. Eles concluíram que a otesclerose poderia ser interpretada como uma manifestação localizada da OI (apud 29, 30).

Seerdof, em 1949, foi citado no estudo de Sillence (1) por ter proposto uma subclassificação da OI “tarda” em dois tipos: a forma “gravis”, em que a primeira fratura ocorreria no primeiro ano de vida, com desenvolvimento de deformidades graves dos ossos longos e coluna; e a forma “levis”, em que a primeira fratura ocorreria após o primeiro ano de vida e na qual as deformidades e incapacidades não seriam tão graves.

Estas classificações seriam úteis para predizer a morbidade da doença ao nascimento. No entanto, alguns anos mais tarde verificou-se a dificuldade de distinção entre os indivíduos inicialmente classificados como OI “congenita” com os da “tarda”, tornando-se estas classificações insuficientes para abranger a grande variabilidade de apresentações clínicas da OI. Como mais pacientes com OI foram investigados, o espectro clínico da doença foi mais conhecido e um sistema de classificação considerado mais completo foi estabelecido por Sillence (1), sendo utilizado até os dias atuais.

2.2 Classificação

No estudo que foi composto por indivíduos com OI reportado por Sillence (1), em Victoria, na Austrália, foi descrita uma classificação numérica baseada nos achados clínicos e radiográficos, exibida na Tabela 1.

Tabela 1 - Classificação dos tipos I-IV de OI de acordo com Silience

TIPO OI	MODO DE HERANÇA	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	SUBTIPOS	CARACTERÍSTICA
I	AD	Fragilidade óssea branda, estatura normal. Fraturas não comuns ao nascimento, início em idade precoce, decrescendo na puberdade.	A	com DI
			B	sem DI
II	AD / AR	Extrema fragilidade óssea no período prénatal ou leva a morte no período perinatal. Indivíduos apresentam múltiplas fraturas de costelas e ossos longos e severas deformidades esqueléticas.		Letal
III	AD / AR	Severa fragilidade óssea, acentuado retardo no crescimento, severa e progressiva deformidade esquelética, indivíduos fisicamente comprometidos. Presença ou não de esclera azulada, DI comumente presente.		com DI
IV	AD	Clinicamente o grupo mais diverso, pois engloba todos os pacientes que não se enquadram nos demais grupos. Fenótipo pode variar de severo a brando. Os mais afetados apresentam fraturas ao nascimento, moderadas deformidades esqueléticas e baixa estatura.	A	com DI
			B	sem DI

Fonte: (1)

A classificação da OI ainda é, em sua maioria, baseada nos achados clínicos e radiográficos, de acordo com Silience. Sabe-se que a OI tipo I (OMIM 166200) ocorre devido à redução da quantidade de proteína do colágeno tipo I. Como este resulta num defeito quantitativo, o fenótipo deste grupo é leve, os pacientes alcançam a altura normal e têm limitações funcionais mínimas. Estes indivíduos podem apresentar fraturas nos ossos longos, especialmente quando começam a andar com risco de fratura de compressão vertebral, que podem ocorrer especialmente durante a puberdade, ou seja, no pico de crescimento (31).

Já os indivíduos classificados como tipo II (OMIM 166210) representam casos mais avançados, com múltiplas fraturas e deformidades ósseas na fase intrauterina e ao nascer. A esclera destas crianças é frequentemente azul-profundo ou cinza, mas pode ser normal. Os indivíduos podem apresentar ossos que são curtos e largos, com densidade muito baixa. Insuficiência respiratória é a causa da mortalidade, devido às múltiplas fraturas nas costelas e insuficiência pulmonar (31).

A OI tipo III (OMIM 259420) é a forma mais severa de OI naqueles que sobrevivem ao período neonatal com herança autossômica dominante. Eles frequentemente têm múltiplas deformidades nos ossos longos e fraturas ao nascer. Classicamente têm esclera azul ou cinza, DI e face triangular. Mais de 50% são dependentes de cadeiras de rodas em estágio precoce e têm estatura muito baixa na fase adulta (32).

A OI tipo IV (OMIM 166220) é composto por um grupo diverso clinicamente. Estes pacientes têm a doença severamente moderada e ampla diversificação, podendo ir desde a mobilidade normal até a completa dependência de cadeira de rodas (31). Estes pacientes não têm um fenótipo clássico de OI tipo I ou III, mas pode estar entre eles. Por isto, pode ser considerado o grupo clinicamente mais diverso na classificação de Silience, quando comparado com todos os outros indivíduos.

Posteriormente, além dos tipos propostos por Silience, estudos reportaram os seguintes tipos: V (OMIM 610967), VI (OMIM 613982), VII (OMIM 610682) (2, 13), VIII até o XIII (3, 8-11, 33)

A OI tipo V (OMIM 610967) foi a primeira na qual não foi identificada qualquer alteração do colágeno tipo I, sendo anteriormente classificado como tipo IV (OMIM 166220). Este grupo constitui cerca de 4% a 5% da população de OI vista nos hospitais. Os pacientes têm um fenótipo distinto com fragilidade óssea moderada a severa. Esclera azulada e DI não estão presentes (31). A sua marca é a presença nos achados radiográficos de formação de calos hipertróficos no local fraturado, calcificação da membrana interóssea entre os ossos e o antebraço, além da presença de radiopacidade na faixa metafisária imediatamente adjacente às placas de crescimento (32).

Pacientes com OI tipo VI (OMIM 613982) apresentam deformidades devido à fragilidade esquelética que pode variar de moderada a severa. Sujeitos afetados não têm esclera azulada ou DI e, ao contrário da maioria das OI, tem modo hereditário autossômico recessivo. Estes pacientes não respondem bem à terapia com bisfosfonatos, quando comparados com outros tipos de OI (31). As características distintas deste tipo são aparência semelhante à escama de peixe do osso lamelar e à presença de osteoide excessivo no exame histológico. Apesar do acúmulo de

osteóide sugerir um defeito de mineralização remanescente de osteomalácia, não existe anormalidade no cálcio, fosfato, hormônio da paratireoide ou metabolismo da vitamina D e o processo de mineralização da placa de crescimento ocorre normalmente (32). Acredita-se que o fenótipo do paciente seja normal ao nascimento e ocorra um curso progressivo de deterioração clínica, diferente dos outros tipos (15). Recentemente, verificou-se que está relacionado com o gene SERPINF1 (OMIM 172860) (34).

A OI tipo VII (OMIM 610682) é caracterizada por uma deformidade moderada a severa e foi primeiramente observada em uma comunidade de nativos americanos no norte de Quebec. Este tipo ocorre devido a redução da proteína associada à cartilagem CRTAP (OMIM 605497). Os indivíduos afetados por este tipo apresentam esclera azulada e DI (32).

Em função dos novos tipos de OI que surgiram, uma expansão da classificação de Sillence tem sido proposta (2-3, 6, 31), demonstrada na Tabela 2.

Tabela 2 - Classificação para OI segundo Sillence expandida com novos tipos

Tipo	Severidade clínica	Características típicas	Mutações	Herança
IA	Leve e sem deformidades	Crescimento normal ou um pouco alterado, esclera azulada e ausência de DI.	<i>COL1A1</i> ou <i>COL1A2</i>	AD
IB		Crescimento normal ou um pouco alterado, esclera azulada e presença de DI.		
II	Letal no período neonatal	Múltiplas fraturas e deformidades ósseas no útero ou ao nascer, a esclera pode ser azul profundo ou normal. Ossos curtos, largos e com DMO muito baixa.	<i>COL1A1</i> ou <i>COL1A2</i>	AD ou AR
III	Deformidades severas	Deformidade progressiva severa de membros e espinha dorsal, ocasionando baixa estatura. Esclera pode ser azulada, face triangular e DI normalmente está presente.	<i>COL1A1</i> ou <i>COL1A2</i>	AD ou AR
IVA	Deformidades moderadas	Deformidades variáveis nos ossos longos, esclera normal. São pacientes que não se enquadram nos outros grupos com fenótipos variáveis. DI ausente.	<i>COL1A1</i> ou <i>COL1A2</i>	AD

IVB		Deformidades variáveis nos ossos longos, esclera normal. São pacientes que não se enquadram nos outros grupos com fenótipos variáveis. DI presente.		
V	Deformidades moderadas	Fragilidade óssea de moderada a severa, ausência de esclera azulada e DI. Formação de calos hipertróficos e calcificação precoce da membrana interóssea entre os ossos e o antebraço.	<i>CRTAP</i> .	AD
VI	Deformidades moderadas	Fragilidade esquelética de moderada a severa com estatura moderadamente baixa, escoliose, acúmulo de osteoide no tecido ósseo, padrão de escama de peixe da lamelação óssea. Ausência de esclera azulada e DI.	<i>SERPINF1</i>	AR
VII	Deformidades moderadas	Deformidade moderada a severa, presença de coxa vara*. Ausência de esclera azulada e DI.	<i>CRTAP</i>	AR
VIII	Deformidades severas	Compromete o crescimento e extrema submineralização do esqueleto.	<i>LEPRE1</i>	AD ou AR
IX	Deformidades severas	Compromete o crescimento e extrema submineralização do esqueleto.	<i>PPIB</i>	AD ou AR
X	Deformidades moderadas a severas	Escoliose progressiva, osteopenia e não apresentam esclera azulada nem DI.	<i>FKBP10</i>	AR
XI	Deformidades severas	Apresentam face triangular, macrocefalia e micrognatia. Esclera azulada presente.	<i>SERPINH1</i>	AR
XII	Deformidades severas	Fraturas recorrentes com deformidades ósseas. Audição e escleras são normais.	<i>SP7 / OSTERIX</i> .	AR
XIII	Deformidades severas	Deformidades severas generalizadas com cifoescoliose, formação de calos ósseos e ossos wormianos.	<i>BMP1/mTLD</i>	AR

* Crescimento lento de úmero e fêmur

Já há alguns anos, em 1997, no trabalho de Jensen e Lund (35), foi sugerida a necessidade de uma classificação dos pacientes com OI que deveria ser baseada na combinação bioquímica/molecular, análises radiográficas e características clínicas.

2.3 Prevalência

Considerando todos os tipos, OI tem uma prevalência de 6 a 7 por 100.000 nascidos vivos (36). Byers e Steiner (37) citaram a ocorrência entre 1 caso em 5.000 e de 1 em 10.000 indivíduos em todas as origens étnicas. Já Roughley et al (32) relataram a ocorrência de 1 para 10.000 indivíduos. A prevalência e a incidência dos tipos de OI são diferentes umas das outras. A OI tipo I e tipo IV são responsáveis por muito mais do que a metade de todos os casos de OI e variam dependendo da região estudada (6).

Quando os tipos de OI são avaliados separadamente há uma diferenciação na prevalência. Em 1979, Sillence (1) relatou uma prevalência de 3 a 4 casos para 100.000 indivíduos e uma de incidência de 3,5 casos para 100.000 nascidos vivos para OI tipo I na Austrália, mais precisamente em Vitória. Já nos Estados Unidos (EUA) a incidência ficou em torno de 1 para 30.000 nascidos vivos (38). Para OI tipo II, a incidência foi cerca 1,6 casos para 100.000, em Vitória na Austrália (1), sendo semelhante nos EUA ficando entre 1 e 2 casos para 100.000 nascidos vivos. A prevalência, para o tipo II, não foi avaliada devido à letalidade precoce (36). OI tipo III foi relatada uma prevalência de 1,6 casos para 100.000, na Austrália (1). Nos EUA a prevalência deste tipo é de 1 a 2 casos para 100.000 (36) e a incidência deste tipo foi reportada na Austrália como sendo de 1,6 por 100.000 (1).

Ainda não há relatos de prevalência dos tipos mais recentes de OI. Dados da América Latina e, em particular, na população brasileira de OI tipo I reportam a proporção de 4,3:100.000 nascidos vivos (38). No entanto, vale salientar que são necessários mais estudos englobando prevalência e incidência dos casos de OI no Brasil.

2.4 Manifestações craniofaciais e bucais

Uma característica que pode ser apresentada por indivíduos portadores de OI é a circunferência da cabeça aumentada, ou seja, a circunferência da cabeça apresenta-se desproporcional à altura. A morfologia craniofacial em OI tem uma ampla variedade, desde quase normal, no tipo I, até dismorfologia severa, nos tipos III ou IV. Nestes tipos os pacientes apresentam ossos finos e friáveis, que resultam em faces triangulares típicas vistas no plano frontal. Contudo, isto sugere que, no futuro, uma classificação mais significativa dos pacientes com OI possa ser

estabelecida, levando em consideração o defeito genético em combinação com as características clínicas e radiográficas (35)

Além das manifestações no crânio, estes indivíduos apresentam manifestações bucais características da doença, sendo que a mais comum encontrada nos indivíduos com OI é a DI. Esta foi primeiramente descrita em 1882, por Barrett, e acreditou-se que fosse causada por um defeito no esmalte (apud 39). Preiswerk, em 1912, descreveu uma aparência similar dos dentes em pacientes com OI, com o primeiro exame histológico reportado por Bauer em 1920. Todavia, em 1939, Roberts e Schour sugeriram que ambas as condições eram muito semelhantes e propuseram o termo Dentinogênese Imperfeita (apud 40).

Com o objetivo de propor uma nomenclatura para defeitos hereditários da dentina, Shileds (41) descreveu uma classificação baseada nos achados clínicos, radiográficos e histológicos, dividindo as alterações dentinárias em dois grupos: Displasia Dentinária (DD) e Dentinogênese Imperfeita (DI). Estes dois grandes grupos foram subdivididos em DD tipo I e II e DI tipo I, II e III.

As características clínicas da DI são semelhantes nos três tipos apresentados. Os dentes apresentam uma coloração opalescente variável que pode afetar ambas as dentições, mas a dentição decídua normalmente é afetada com mais frequência. Fraturas do esmalte são comuns, assim como atrição (41-43). Nos achados radiográficos, que são patognomônicos para DI, encontram-se coroas bulbosas devido à acentuada constricção cervical, raízes encurtadas, câmaras pulpares e canais radiculares completamente ou parcialmente obliterados pela deposição excessiva de dentina (44-45).

Na classificação proposta, caracteriza-se a DI pela alteração na matriz e mineralização dentinária (46). A DI tipo I (OMIM 126220) está associada a OI, podendo apresentar alterações na coloração dos dentes, que variam de leves até amarronzados e opalescentes. O esmalte tende a desprender facilmente e a atrição pode ser acentuada. Radiograficamente as coroas são bulbosas, apresentando constricção cervical, com raízes finas, câmara pulpar e canais radiculares podem apresentar-se obliterados. Adicionalmente, a espessura dentinária é normal histologicamente, em contraste com a consistência irregular da dentina circumpulpar.

A DI tipo II (OMIM 125490) tem características clínicas e radiográficas semelhantes as do tipo I, porém não está associada a alterações ósseas. Todos os dentes de ambas as dentições podem ser afetados, sendo a dentição decídua mais severamente afetada. Os dentes apresentam coloração opalescente, variando do acinzentado, amarelo a marrom. Os cristais de apatita se apresentam com organização e mineralização alterada. Já a DI tipo III (OMIM 125500) apresenta características que variam das encontradas entre os tipos I e II. Os dentes decíduos apresentam câmara pulpar ampla devido à redução na espessura da dentina coronária, aparentando um formato de concha com mineralização limitada (41-42, 47-48).

Já no exame histológico dos dentes de pacientes com OI que apresentam DI há consideráveis mudanças patológicas na dentina, uma vez que a mesma apresenta uma aparência displásica com áreas amorfas, túbulos dentinários finos e amorfos, células incrustadas e ocasionalmente dentina intertubular (49-50). Os túbulos dentinários são irregulares em forma e diâmetro, espaçados, até mesmo ausentes e as fibras colágenas se apresentam com formas variadas em número, tamanho e forma de distribuição (51).

Em 1984, Schwartz e Tsipouras (44) constataram que há uma variação considerável na expressão do fenótipo das características dentárias dos pacientes portadores de OI. Esta diversidade pode ocorrer dentro de uma mesma família portadora de OI ou num mesmo indivíduo. Cabe enfatizar a importância do acompanhamento e registro destas alterações que, por diversas vezes, não são reportadas (45).

Não há uma forte relação entre a gravidade de DI e o tipo de OI (49). Podendo-se considerar que o fenótipo dentário é diretamente ligado à anormalidade do colágeno e não influenciado por outras desordens genéticas ou fatores ambientais. Entretanto, ainda não foram feitas correlações genótipo/fenótipo conclusivas (52). A literatura escassa em relação às doenças dentinárias hereditárias demonstra a necessidade da padronização das características clínicas que necessitam ser documentadas, a fim de caracterizar o perfil destas doenças (53).

Apesar de a DI ser a alteração bucal mais frequentemente presente nos indivíduos portadores de OI, nem todos os pacientes apresentam esta característica. A mesma é manifestada em sua maioria, sendo 82% e 83% na dentição primária dos tipos de OI III e IV, respectivamente. As formas leves desta doença são de difícil diagnóstico, por apresentarem fenótipo suaves, um exame completo de ambas as dentições auxilia a classificação clínica para o diagnóstico precoce destes casos (45).

O esmalte dos dentes permanentes de pacientes com OI, em geral, exibem pouca mudança estrutural. Nenhuma correlação é encontrada entre a morfologia do esmalte e os tipos de OI. O esmalte decíduo é levemente mais alterado, podendo apresentar um conteúdo mineral reduzido (44-45, 54).

Além das alterações de DI, pode-se encontrar maloclusão de Classe III de Angle, mordida cruzada posterior e anterior, mordida aberta, dentes impactados e hipodontia (45).

Apesar de todas estas alterações na cavidade oral, a abordagem terapêutica odontológica dos indivíduos com OI é, geralmente, direcionada à correção de sequelas devido à atrição e às fraturas dentárias. O tratamento endodôntico, por vezes, é possível, dependendo do nível de obliteração dos canais radiculares. O tratamento ortodôntico para correção das maloclusões presentes nos pacientes com OI ainda é um assunto complexo e muito controverso. Porém, atualmente já é possível tratamentos de cirurgias ortognáticas com sucesso quando há acompanhamento e planejamento adequado (55-56).

2.5 Etiopatogenia

A maioria dos estudos moleculares em pacientes com OI identificam mutações (90%) que estão associadas aos genes que codificam o colágeno tipo I, a mais abundante e principal proteína estrutural presente no osso, tendões e ligamentos. Cerca de 10% dos casos, estão relacionados com genes que codificam proteínas envolvidas na modificação pós-translacional do complexo colágeno tipo I e na inibição intracelular. O colágeno tipo I é inicialmente sintetizado no retículo endoplasmático rugoso como uma molécula precursora, o pró-colágeno tipo I, que

combina duas cadeias $\alpha 1$ e uma $\alpha 2$, codificadas pelos *COL1A1* (OMIM 120150) e *COL1A2* (OMIM 120160), respectivamente em uma tripla hélice.

A $\alpha 1$ e $\alpha 2$ têm estruturas similares com um padrão de domínio da tripla hélice de 1.014 aminoácidos compostos de repetição de tri-peptídeos (Gly-X-Y) sem interrupção, acompanhado por pró-peptídeos ao final da cadeia terminal. Esta sequência é composta da glicina (Gly), sendo que normalmente X é a prolina e Y a hidroxiprolina. Se existe uma alteração no mecanismo da tripla hélice, as propriedades físicas das cadeias e moléculas são alteradas e contribuem para o fenótipo de OI (57-58). A Figura 1 representa a biossíntese do colágeno tipo I, indicando os genes envolvidos com OI.

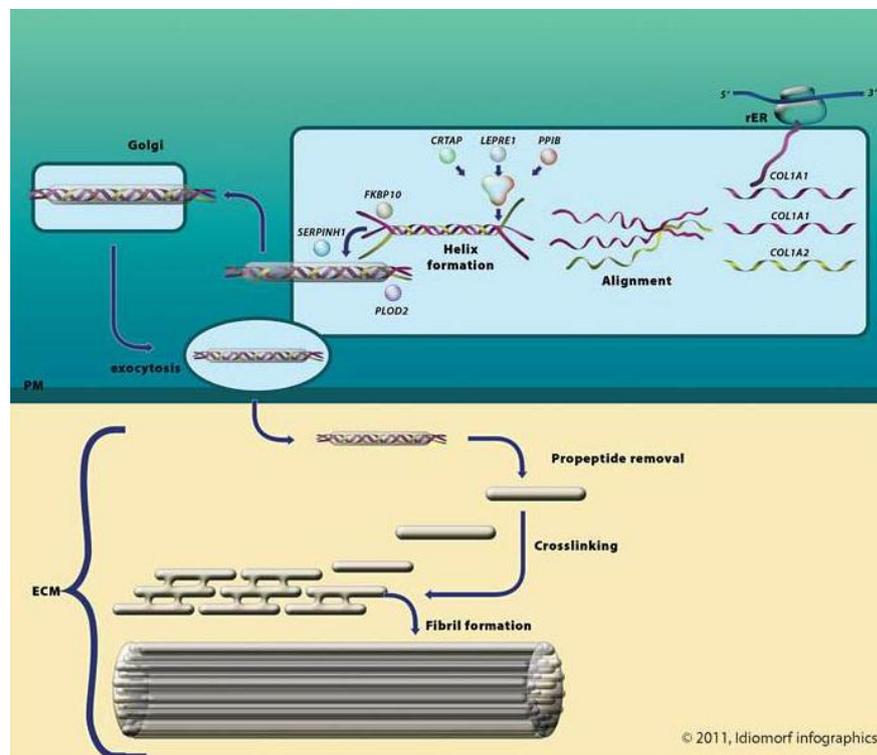


Figura 1 - Biossíntese do colágeno tipo I, indicando os genes que estão envolvidos com OI

Fonte: (6)

A formação da tripla hélice exige um resíduo de glicina em toda a terceira posição da cadeia, a substituição desta interrompe a formação e estabilidade de hélice, dando origem à OI. Em regra geral, a severidade do fenótipo depende de uma cadeia alfa afetada, da posição da mutação, da substituição do aminoácido ou da combinação destas três formas. Não há estudos que demonstrem uma correlação entre a substituição do aminoácido e a prevalência de fraturas ou deformidades do surgimento na cadeia α . (52). O ponto de mutação que resulta em

substituição da glicina residual por outro aminoácido na região da tripla hélice, bem como mutações – emendas, deleções e inserções – têm sido caracterizados neste tipo de alteração (15). Sugere-se que as mutações no gene *COL1A2* (OMIM 120150) produzam menos efeitos dentários e sistêmicos do que aqueles do gene *COL1A1* (OMIM 120160) (52, 59).

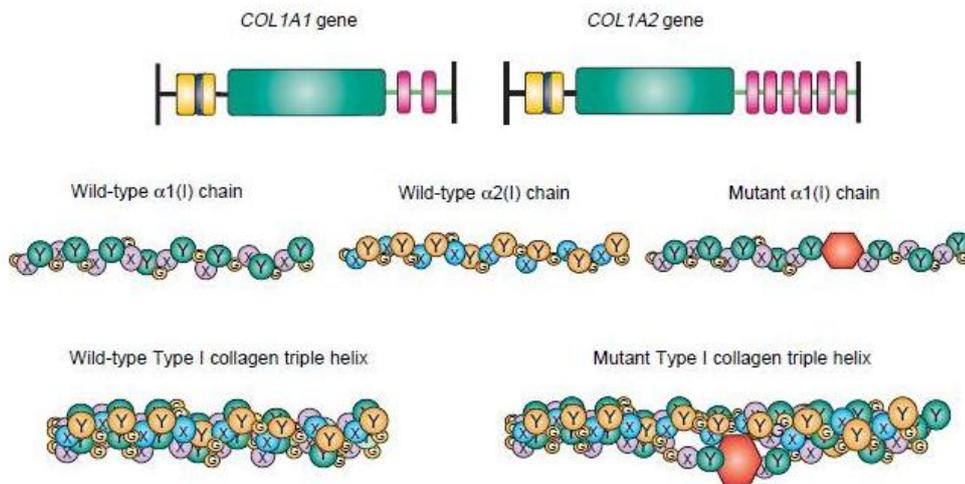


Figura 2 - Esquema representando os genes *COL1A1* e *COL1A2* do colágeno tipo I, que consiste em duas cadeias $\alpha 1$ e uma $\alpha 2$

Fonte: (58)

Na OI do tipo I, o colágeno tipo I é normal, mas é produzido em quantidades reduzidas. Os tipos II, III e IV resultam da produção anormal do colágeno tipo I, devido à incorporação de uma ou mais cadeias α individualmente anormal (60). A diferença entre os defeitos quantitativos e qualitativos na OI está relacionada ao mecanismo patofisiológico. Para os defeitos quantitativos, a produção limitada do colágeno tipo I resulta em colágeno reduzido da matriz extracelular com componentes estruturalmente normais. Para defeitos qualitativos ocorre a diminuição nas moléculas normais e a presença estruturalmente do colágeno tipo I anormal que gera alterações na mineralização da matriz (61). Todavia, uma correlação mais detalhada entre genótipo e fenótipo ainda não foi completamente estabelecida (52, 62). Acredita-se que deveria se dar uma relevância para dominar o conhecimento aprofundado da estrutura molecular do colágeno tipo I, já que a maioria dos pacientes é acometida por esta mutação (63).

Nos últimos anos, com o avanços das pesquisas, foram incluídos na classificação outros tipos desta doença. A maioria destes tipos não está relacionada com mutações no colágeno tipo I e são autossômicas recessivas (6, 15).

A OI tipo V tem uma padrão autossômico dominante e o distúrbio é semelhante ao OI tipo IV, mas apresenta distintas características clínicas, histológicas e moleculares; caracterizado por calcificação da membrana interóssea no antebraço, deslocamento da cabeça do rádio, uma linha radiodensa metafisária e formação de calos hiperplásicos (2).

Já os indivíduos que possuem o tipo VI, apresentam fraturas com compressão vertebral, sendo que o colágeno tipo I não apresenta alteração. Há um padrão de “escama de peixe” na análise do osso lamelar. Portanto, é uma forma moderada a severa com acúmulo de osteóide, devido a um defeito de mineralização (13). Atualmente, acredita-se que este tipo esteja envolvido com o gene SERPINF1 (34).

OI tipo VII é uma forma autossômica recessiva letal. Estes pacientes apresentam deficiência na proteína relacionada com a cartilagem, CRTAP (OMIM 605497) (64). Os ossos não são mineralizados e apresentam múltiplas fraturas na fase pré-natal. A principal causa da morte é insuficiência respiratória. Estima-se que esta mutação cause de 2 a 3% das formas letais de OI (65).

Estudos mais recentes têm identificado alterações de sequência em outros genes nos diferentes tipos de OI autossômicos recessivos. Além dos tipos conhecidos inicialmente, houve um complemento, devido à descoberta de novas mutações, e os tipos foram expandidos até o XIII (2, 16, 32, 57, 66). Nestes casos, foram encontradas mutações em oito genes diferentes, sendo eles: CRTAP (OMIM 605497), LEPRE1 (OMIM 600339), PPIB (OMIM 123841) (16), SP7/OSX (OMIM 606633), SERPINH1 (OMIM 600943), FKBP10 (OMIM 607063), SERPINF1 (OMIM 172860) e BMP1/mTLD (OMIM 112264) (15). Acredita-se que estes casos autossômicos recessivos tenham manifestações clínicas mais severas quando comparados com as alterações autossômicas dominantes.

2.6 Diagnóstico

Atualmente, o diagnóstico da OI ainda é predominantemente clínico e radiográfico, baseado em múltiplos fatores patológicos acompanhados de

deformidades. Deve ser considerado em qualquer criança com fraturas de repetição aos mínimos traumas (2). Geralmente é realizado mediante a história clínica, o aspecto ao exame físico e constatações radiográficas, não existindo exame complementar de uso prático que seja específico para a confirmação da doença (38).

Outras doenças com fragilidades ósseas, hereditárias ou não, devem ser consideradas no diagnóstico diferencial com OI (67). Deve-se levar em consideração a baixa estatura, escoliose, deformidade basilar do crânio, esclera azul, deficiência auditiva, presença ou ausência de DI e aumento da frouxidão ligamentar para o diagnóstico da doença (2, 57, 67-68). Por vezes, tem sido dada importância à classificação de presença ou ausência de esclera azulada. Porém, esta característica é subjetiva e pode estar associada a outras doenças osteometabólicas, não devendo, portanto, ser utilizada como ferramenta para o diagnóstico (1).

A distinção entre os fenótipos leve, moderado e severo por vezes é de difícil classificação, principalmente quando os casos leves que não apresentam história familiar e a fragilidade óssea não estiver óbvia. Atualmente, este é baseado no número de fraturas, no grau de deformidade, deficiências no crescimento e a idade na qual as primeiras anormalidades são registradas. Os ossos wormianos são de significativo valor, porém não são características patognomônicas (69-70). Não há determinado critério mínimo para estabelecer o diagnóstico, entretanto o exame laboratorial – para avaliação do metabolismo do cálcio, dosagens do cálcio, fósforo, fosfatase alcalina e PTH – é útil para descartar a hipocalcemia e hiperparatireoidismo pré-existentes, como recomenda a portaria publicada pelo Ministério da Saúde (MS) (71).

Estudos moleculares têm revelado que mais de 90% dos casos apresentam mutações nos genes COL1A1 (OMIM 120150) e COL1A2 (OMIM 120160), que codificam as cadeias $\alpha 1$ e $\alpha 2$ do colágeno tipo I (69, 72). Porém, testes moleculares ainda não são realizados como rotina no diagnóstico de OI, devido ao alto custo. Faz-se necessário o desenvolvimento de métodos fáceis para caracterizar mutações nos genes do colágeno fibrilar, para identificar alterações que resultem de mutações nos genes e aplicá-los na clínica (61). Além disso, eles podem identificar as alterações dos novos genes que não foram identificados ainda (3, 8-11, 33).

Um protocolo clínico poderá ser estabelecido para o diagnóstico genético molecular de OI, que irá ganhar uma importância para descoberta de novos genes associados a esta enfermidade, e para o desenvolvimento de novas tecnologias. Porém, ainda não é uma realidade na prática clínica.

2.7 Prognóstico e tratamento

Na década de 1970, tinha-se um prognóstico sombrio para os pacientes portadores de OI. Na infância, a mortalidade variava entre 70 a 80% e este percentual diminuía com a chegada da puberdade (4). Em geral, existe uma tendência da diminuição de fraturas com a puberdade, devido ao aumento dos níveis dos hormônios sexuais que agem na formação da matriz óssea. No entanto, com a chegada da menopausa, a mulher volta a ter mais fraturas (38).

A expectativa de vida em OI tipo IA é similar à população geral. Os tipos IB, IVA e IVB têm uma diminuição leve da expectativa de vida frente à população geral. No tipo II, a maioria falece antes de um ano. No tipo III, existe uma diminuição da expectativa de vida devido às causas infecciosas, particularmente respiratórias e fraturas de crânio (38). Nos tipos descobertos mais recentemente, não existem estudos que comprovem como se comporta o prognóstico destas doenças. Porém, é unânime dizer que as formas recessivas apresentam uma severidade maior em relação ao fenótipo. Alguns autores acreditam que a classificação do tipo de OI para um paciente específico possa mudar se o tratamento ou outros fatores, quando bem planejados, diminuam a severidade do fenótipo (52).

A esperança em novos avanços terapêuticos para os pacientes portadores de OI é a terapia gênica. No entanto, esta é uma abordagem que ainda não faz parte da realidade para tratamento de indivíduos portadores de OI (2, 31, 73).

Atualmente, no que diz respeito ao tratamento da OI, existem três linhas a serem seguidas. São elas: 1) não cirúrgica: que compreende basicamente a terapia física e reabilitação; 2) cirúrgica: que engloba intervenções para prevenir ou corrigir fraturas e deformidades; 3) farmacológica: uso de drogas que agem sobre o metabolismo ósseo e, por conseguinte, diminuem o número de fraturas (38).

Um dos principais tratamentos sintomáticos é a correção cirúrgica das deformidades ósseas (73), que proporciona aos pacientes uma maior mobilidade,

além dos estímulos dos membros inferiores, auxiliado pela fisioterapia e a terapia ocupacional (15, 74). A terapia medicamentosa, inicialmente, era apenas voltada para redução dos sintomas e dependia da severidade, grau de comprometimento e idade do indivíduo (15). Posteriormente, foram incorporados ao tratamento farmacológico os bisfosfonatos, os quais já eram utilizados para prevenção e tratamento da osteoporose, Doença de Paget, metástase óssea, mieloma múltiplo e hiperparatireoidismo primário. Esta medicação passou a ser utilizada, dentre outras condições que apresentam fragilidade óssea, na OI (68, 75-76).

Desde então, os bisfosfonatos têm sido amplamente usados como rotina em pacientes com OI moderada a severa (22, 77-79). Indivíduos com OI leve têm poucos benefícios clínicos e recomenda-se que não sejam submetidas ao tratamento com a medicação (75, 80-81). Este medicamento tem afinidade com o tecido mineral ósseo e se liga ao cálcio dos cristais de hidroxiapatita do osso. Sua retenção depende da disponibilidade dos cristais para ligação. Os bisfosfonatos que não são ligados prontamente são eliminados da circulação por excreção renal. A parte que é incorporada na matriz óssea é reabsorvida durante a remodelação e interfere na osteoclastogênese, como ilustrado na Figura 3. Eles têm ação por apoptose dos osteoclastos, interferência na cadeia enzimática destes ou agem modificando a expressão gênica pelos osteoblastos, que são necessários para osteoclastogênese, permitindo, assim, uma redução do número de fraturas (82-83).

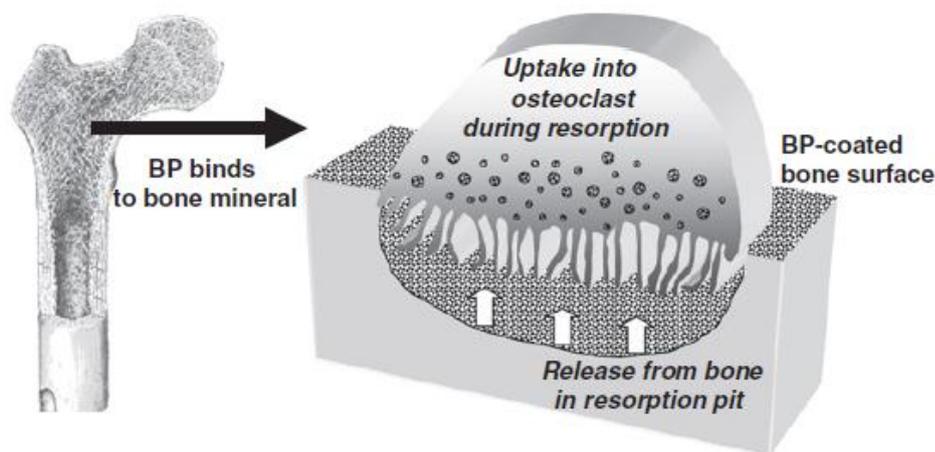


Figura 3 - Mecanismo de ação dos bisfosfonatos nos osteoclastos

Fonte: (23)

Esta terapia foi proposta inicialmente por Glorieux (68), que preconizou a utilização do pamidronato (PAM), que é um bisfosfonato, em doses precisamente controladas: 0,5 mg a 1,5 mg/kg, não excedendo 9 mg/kg anualmente, referências estas utilizadas até hoje. A droga é infundida por um período de três dias e repetida a cada quatro meses. O sistema é estimado a ser saturado entre três e quatro anos, momento em que o tratamento é interrompido. O acompanhamento continua e verifica-se posteriormente se a criança apresenta novas fraturas, queixas de dores severas ou cansaço exacerbado. A repetição do tratamento é sempre numa dosagem menor. Alguns autores relatam que o maior efeito benéfico do tratamento com o PAM ocorre nos primeiros dois a quatro anos de tratamento (84), mas já foram descritos benefícios até cinco anos de tratamento (85). Estudos longitudinais ainda são necessários para análise da relação risco/benefício.

A administração intravenosa cíclica do PAM reduz a dor óssea, aumenta a densidade mineral óssea, função motora, força muscular e nível de deambulação. Esta terapia pode ser considerada a primeira a proporcionar vários benefícios para melhorar a qualidade de vida dos pacientes portadores de OI, como constatado na literatura (21, 75, 85-87). Radiograficamente, existe uma tendência para restauração da forma vertebral normal e uma calcificação aumentada dos ossos longos. Sugere-se que a administração contínua no longo prazo do bisfosfonato para pacientes com OI e deformidades vertebrais seja efetiva e desprovida de efeitos colaterais (88).

Nenhum efeito negativo no crescimento ou reparo de fraturas tem sido observado. A maioria dos pacientes mostra uma reação semelhante à gripe, acompanhada de febre e dor esquelética depois da infusão do PAM. Estes sintomas tipicamente surgem de 12h a 36h depois de iniciar a primeira infusão da medicação e são controlados todos os casos, com terapia antipirética padrão (78, 89). Entretanto, ainda pode apresentar outros efeitos, como hipocalcemia e leucopenias moderadas, aumento transitório da dor óssea e diminuição transitória da mineralização óssea.

As consequências a longo prazo do baixo metabolismo ósseo em crianças com OI são desconhecidas até o momento. Atualmente, não se dispõem de estudos clínicos suficientes que permitam determinar os critérios da via e do tempo de administração (90-92). Ainda não está bem estabelecida a duração do tratamento

como também não se sabe qual é a consequência do tratamento indicado, adicionalmente, não se sabe se outros bisfosfonatos possuem efeitos semelhantes, ou melhor, no curso clínico da doença, como os administrados por via oral (93-94).

A inibição do recrutamento dos osteoclastos na superfície óssea tem um impacto na remodelação deste tecido, que é crítico para a cicatrização óssea adequada. Quando em altas dosagens, os bisfosfonatos têm outro efeito: eles mostram atividade antiangiogênica e impedem a cicatrização da ferida em função da diminuição do suprimento sanguíneo. Cicatrização pobre e osteonecrose são vistas como consequências do tratamento prolongado com os bisfosfonatos, particularmente no ambiente oral que é susceptível a infecções pós-operatórias. Entretanto, não existe nenhum caso reportado de osteonecrose em pacientes com OI que utilizam esta medicação (95-98). Porém, não se pode concluir que os indivíduos com OI que usam bisfosfonatos, mais especificamente o PAM, não tenham risco de desenvolver osteonecrose após extrações dentárias. Mais estudos são necessários para um maior embasamento a este respeito, de modo que os procedimentos dentários possam ser bem planejados e realizados com segurança (56, 95, 99-100).

Outro efeito indesejável que alguns estudos clínicos e experimentais têm demonstrado que os bisfosfonatos podem ocasionar é o atraso ou inibição da erupção dentária (26-28). Sabe-se que a erupção dentária é um processo complexo e regulado pelo folículo dentário dividido em diversos estágios. Após completada a formação da coroa, com o início da formação da raiz, um processo ativo move o dente em direção à posição funcional. Para que no final desse processo ocorra a erupção dentária, é necessário que haja reabsorção óssea na região coronária e formação no ápice radicular (101).

Estudos em roedores relatam que os bisfosfonatos interferem na erupção dentária ao aumentar o tamanho dos osteoclastos, sugerindo que há uma redução na habilidade deles em reabsorver (26). Sendo que o tratamento com bisfosfonato durante o desenvolvimento dentário pode inibir a erupção dentária, interferindo na atividade dos osteoclastos (27). No entanto, novas evidências clínicas são necessárias, pois o único estudo clínico, publicado por Kamoun-Goldrat em 2008 (28), verificou o efeito desta medicação na erupção de indivíduos portadores de OI,

avaliando apenas a emergência dos dentes permanentes na cavidade oral que pode ser influenciada por fatores sistêmicos e locais. Portanto este estudo teve, por objetivo, avaliar se o PAM interfere no desenvolvimento e maturação dentária dos indivíduos com OI, comparando com indivíduos saudáveis e que não fazem uso da medicação.

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Determinar o desenvolvimento e maturação dos dentes permanentes em pacientes com Osteogênese Imperfeita (OI) que fazem uso do bisfosfonato (Pamidronato Dissódico) no serviço de Endocrinologia Pediátrica do Hospital Universitário de Brasília.

3.2 Específicos

- Determinar a prevalência de Dentinogênese Imperfeita (DI) pela análise da radiografia panorâmica dos pacientes portadores de OI;
- Estabelecer a idade dentária dos pacientes com OI e do grupo de crianças saudáveis através da radiografia panorâmica pelos métodos de avaliação da maturidade dentária de Demirjian, Willems e Chaillet;
- Comparar a idade dentária (ID) com a idade cronológica (IC) das crianças com OI que fazem uso do pamidronato e das saudáveis, separadamente;
- Correlacionar a diferença da ID e IC entre os grupos estudados;
- Analisar se a dose e duração do tratamento com pamidronato alterou o desenvolvimento dentário dos indivíduos portadores de OI nessa amostra.

4 HIPÓTESE

Os bisfosfonatos (Pamidronato Dissódico) interferem no desenvolvimento dos dentes permanentes dos indivíduos portadores de Osteogênese Imperfeita (OI) que fazem uso da medicação continuamente?

5 MÉTODOS

O presente estudo foi submetido à apreciação e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) sob o registro do número 020/2005, da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília (FS/UNB) (Anexo 1).

Trata-se de um estudo retrospectivo de análise de prontuários, médico e odontológico, e avaliação de radiografias panorâmicas de indivíduos com OI e de indivíduos saudáveis recrutados por pares de acordo com sexo e idade.

5.1 Amostra

Até fevereiro de 2012 foram diagnosticadas no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica do Hospital Universitário de Brasília (HUB), 82 crianças com OI. Destas, 77 (93,90%) tomavam a medicação Pamidronato Dissódico continuamente. A seleção da amostra obedeceu aos seguintes critérios de inclusão:

5.1.1 Critérios de inclusão

Grupo 1:

- Ter diagnóstico confirmado de OI;
- Fazer uso contínuo do Pamidronato Dissódico;
- Estar na faixa etária de 4 a 16 anos;
- Ter concordância dos pais ou responsáveis e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado (Apêndice 1);
- Ter radiografia panorâmica no prontuário odontológico.

Grupo 2:

- Não ter diagnóstico de OI ou outro problema osteometabólico;
- Estar na faixa etária de 4 a 16 anos;
- Ter concordância dos pais ou responsáveis e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado (Apêndice 1);

- Ter radiografia panorâmica no prontuário odontológico.

5.1.2 Critérios de exclusão

Grupos 1 e 2:

- Indivíduos que apresentassem outras doenças osteométicas;
- Ausência bilateral de algum dos sete dentes permanentes inferiores, detectada radiograficamente que impossibilite a análise do desenvolvimento dentário.

Amostra final:

Dentre os indivíduos que tomavam a medicação, 12 (15,58%) não tinham radiografia panorâmica para análise da maturação dentária, 6 (7,79%) tinham idade inferior a 4 anos (que limitava o exame radiográfico pela idade e dificuldade de posicionamento da criança), 4 (5,19%) tinham idade superior a 16 anos (desenvolvimento dentário considerado completo), 4 (5,19%) abandonaram o tratamento com a medicação, 3 (3,90%) apresentaram agenesia do dente 35 e 45, 1 (1,30%) abandonou o tratamento por 10 meses, 1 (1,30%) foi tratado e não estava em acompanhamento e 1 (1,30%) faleceu. Desta maneira, fizeram parte do estudo, 45 (58,44%) indivíduos com OI que faziam terapia intravenosa com Pamidronato Dissódico. O tratamento segue um protocolo de infusão que depende da idade e peso (Anexo 2). A amostra final foi bastante diversificada no que diz respeito ao fenótipo, devido às variações dos tipos de OI.

A população final do presente estudo foi dividida em dois grupos:

- Grupo 1: composto de prontuários médico e odontológico, e radiografias panorâmicas dos 45 pacientes com diagnóstico de OI de ambos os sexos que se encontravam sob tratamento intravenoso com Pamidronato Dissódico na Clínica de Endocrinologia Pediátrica, do Hospital Universitário de Brasília (HUB), Centro de Referência em OI no Distrito Federal (DF), credenciado pelo MS. Estes indivíduos foram referidos e acompanhados na Clínica de Atendimento a Pacientes Portadores de Anomalias Dentárias do HUB, Brasília-DF.

- Grupo 2: composto de prontuários médico e odontológico, e radiografias panorâmicas de 90 indivíduos saudáveis de ambos os sexos.

Os grupos foram pareados na proporção de 2 indivíduos saudáveis para 1 com OI, tanto por sexo como por faixa etária, como descrito na Tabela 3. Vale ressaltar que devido à amostra ser pequena, foram considerados quatro grupos de faixas etárias amplas.

Tabela 3 - Distribuição da amostra de acordo com faixa etária e sexo

		<i>Faixa Etária</i>				<i>Total</i>
		4,0-6,9	7,0-9,9	10,0-12,9	13,0-16,9	
Grupo 1	Masculino	6	3	9	7	25
	Feminino	3	4	6	7	20
Grupo 2	Masculino	12	6	18	14	50
	Feminino	6	8	12	14	40
Total		27	36	43	29	135

5.2 Procedimentos para coleta e análise dos dados

Este trabalho foi um estudo retrospectivo por meio de análise de prontuários médico e odontológico para o grupo 1 e radiografias panorâmicas para ambos os grupos. Estes exames foram realizados no Centro de Radiologia Odontológica do HUB.

Todas as crianças com diagnóstico de OI foram examinadas conforme a ficha clínica do projeto da Clínica de Atendimento a Pacientes Portadores de Anomalias do Desenvolvimento Dentário (Anexo 3). Foram registrados dados pessoais dos pacientes, assim como dados relacionados à doença, tais como: antecedentes familiares e número de fraturas. Estes pacientes tiveram seu prontuário médico geral avaliado para coleta do quantitativo de dose e data de início do tratamento com o pamidronato, além das informações dos efeitos adversos ocasionados pela medicação.

5.2.1 Radiografia panorâmica

Todas as radiografias panorâmicas foram realizadas no Centro de Radiologia Odontológica na Divisão de Odontologia do HUB da Universidade de Brasília (102). O aparelho utilizado foi o Rotograph plus® - Villa medical System, com um tempo de exposição de 16s, miliamperagem média de 10mA e 60 a 75kVp. Os sujeitos foram posicionados com a linha vertical do aparelho alinhada com o seu plano sagital mediano e a linha horizontal paralela ao solo, direcionada do tragus ao plano infraorbitário.

5.2.2 Métodos de estimação da idade dentária

As radiografias foram analisadas e classificadas de acordo com os critérios dos métodos de estimação da idade dentária propostos por Demirjian (103), Willems (104) e Chaillet (105). O método de Demirjian é baseado na avaliação do desenvolvimento dos sete dentes permanentes inferiores do lado esquerdo. A formação dentária é dividida em oito estágios e os critérios para os estágios são dados para cada dente separadamente, como ilustrado na Figura 4. Em caso de ausência de algum destes dentes, utilizou-se o homólogo, devido à semelhança no desenvolvimento. Porém, quando houve agenesia bilateral, o indivíduo foi excluído do estudo. Cada estágio dos sete dentes é atribuído uma pontuação e a soma dos pontos fornece uma estimativa da idade dentária do indivíduo, para ambos os sexos separadamente como ilustrado na Figura 5. A pontuação completa da maturidade é, depois, convertida na idade dentária, usando tabelas separadamente para sexo masculino e feminino (Figura 6 e 7).

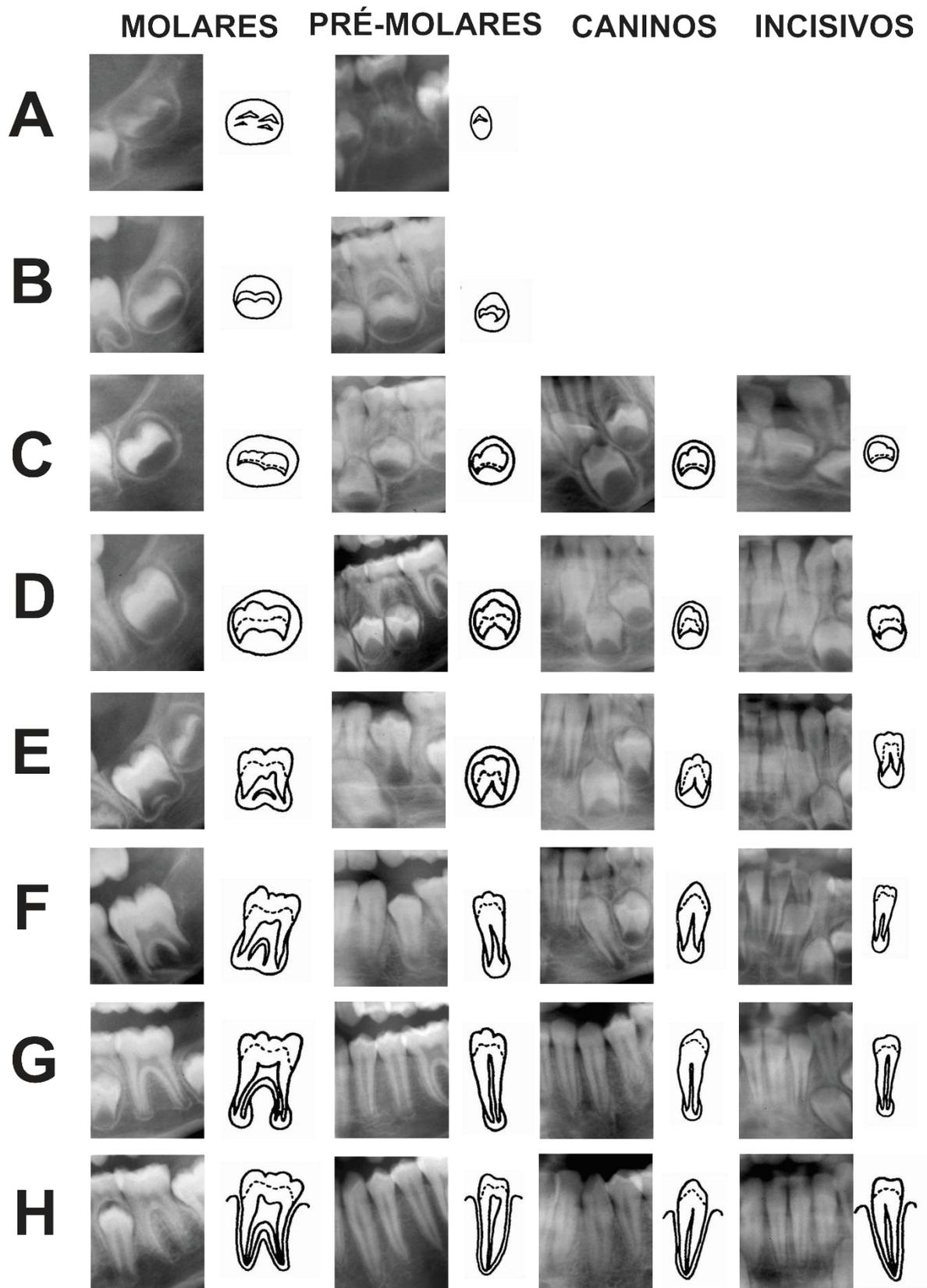


Figura 4 - Estágios de desenvolvimento dentário da dentição permanente adaptada do método Demirjian

Fonte: (103)

Dentes	Meninos								
	Estágio								
	0	A	B	C	D	E	F	G	H
M ₂	0.0	2.1	3.5	5.9	10.1	12.5	13.2	13.6	15.4
M ₁				0.0	8.0	9.6	12.3	17.0	19.3
PM ₂	0.0	1.7	3.1	5.4	9.7	12.0	12.8	13.2	14.4
PM ₁			0.0	3.4	7.0	11.0	12.3	12.7	13.5
C				0.0	3.5	7.9	10.0	11.0	11.9
I ₂				0.0	3.2	5.2	7.8	11.7	13.7
I ₁					0.0	1.9	4.1	8.2	11.8

Dentes	Meninas								
	Estágio								
	0	A	B	C	D	E	F	G	H
M ₂	0.0	2.7	3.9	6.9	11.1	13.5	14.2	14.5	15.6
M ₁				0.0	4.5	6.2	9.0	14.0	16.2
PM ₂	0.0	1.8	3.4	6.5	10.6	12.7	13.5	13.8	14.6
PM ₁			0.0	3.7	7.5	11.8	13.1	13.4	14.1
C				0.0	3.8	7.3	10.3	11.6	12.4
I ₂				0.0	3.2	5.6	8.0	12.2	14.2
I ₁					0.0	2.4	5.1	9.3	12.9

Estágio 0 é sem calcificação

Figura 5 - Tabela de scores de maturidade para cada dente permanente inferior esquerdo proposto por Demirjian

Fonte: (103)

Age	Score	Age	Score	Age	Score	Age	Score
Boys							
3.0	12.4	7.0	46.7	11.0	92.0	15.0	97.6
.1	12.9	.1	48.3	.1	92.2	.1	97.7
.2	13.5	.2	50.0	.2	92.5	.2	97.8
.3	14.0	.3	52.0	.3	92.7	.3	97.8
.4	14.5	.4	54.3	.4	92.9	.4	97.9
.5	15.0	.5	56.8	.5	93.1	.5	98.0
.6	15.6	.6	59.6	.6	93.3	.6	98.1
.7	16.2	.7	62.5	.7	93.5	.7	98.2
.8	17.0	.8	66.0	.8	93.7	.8	98.2
.9	17.6	.9	69.0	.9	93.9	.9	98.3
4.0	18.2	8.0	71.6	12.0	94.0	16.0	98.4
.1	18.9	.1	73.5	.1	94.2		
.2	19.7	.2	75.1	.2	94.4		
.3	20.4	.3	76.4	.3	94.5		
.4	21.0	.4	77.7	.4	94.6		
.5	21.7	.5	79.0	.5	94.8		
.6	22.4	.6	80.2	.6	95.0		
.7	23.1	.7	81.2	.7	95.1		
.8	23.8	.8	82.0	.8	95.2		
.9	24.6	.9	82.8	.9	95.4		
5.0	25.4	9.0	83.6	13.0	95.6		
.1	26.2	.1	84.3	.1	95.7		
.2	27.0	.2	85.0	.2	95.8		
.3	27.8	.3	85.6	.3	95.9		
.4	28.6	.4	86.2	.4	96.0		
.5	29.5	.5	86.7	.5	96.1		
.6	30.3	.6	87.2	.6	96.2		
.7	31.1	.7	87.7	.7	96.3		
.8	31.8	.8	88.2	.8	96.4		
.9	32.6	.9	88.6	.9	96.5		
6.0	33.6	10.0	89.0	14.0	96.6		
.1	34.7	.1	89.3	.1	96.7		
.2	35.8	.2	89.7	.2	96.8		
.3	36.9	.3	90.0	.3	96.9		
.4	38.0	.4	90.3	.4	97.0		
.5	39.2	.5	90.6	.5	97.1		
.6	40.6	.6	91.0	.6	97.2		
.7	42.0	.7	91.3	.7	97.3		
.8	43.6	.8	91.6	.8	97.4		
.9	45.1	.9	91.8	.9	97.5		

Figura 6 - Tabela de conversão da idade dentário proposta por Demirjian para o sexo masculino

Fonte: (103)

Age	Score	Age	Score	Age	Score	Age	Score
Girls							
3.0	13.7	7.0	51.0	11.0	94.5	15.0	99.2
.1	14.4	.1	52.9	.1	94.7	.1	99.3
.2	15.1	.2	55.5	.2	94.9	.2	99.4
.3	15.8	.3	57.8	.3	95.1	.3	99.4
.4	16.6	.4	61.0	.4	95.3	.4	99.5
.5	17.3	.5	65.0	.5	95.4	.5	99.6
.6	18.0	.6	68.0	.6	95.6	.6	99.6
.7	18.8	.7	71.8	.7	95.8	.7	99.7
.8	19.5	.8	75.0	.8	96.0	.8	99.8
.9	20.3	.9	77.0	.9	96.2	.9	99.9
4.0	21.0	8.0	78.8	12.0	96.3	16.0	100.0
.1	21.8	.1	80.2	.1	96.4		
.2	22.5	.2	81.2	.2	96.5		
.3	23.2	.3	82.2	.3	96.6		
.4	24.0	.4	83.1	.4	96.7		
.5	24.8	.5	84.0	.5	96.8		
.6	25.6	.6	84.8	.6	96.9		
.7	26.4	.7	85.3	.7	97.0		
.8	27.2	.8	86.1	.8	97.1		
.9	28.0	.9	86.7	.9	97.2		
5.0	28.9	9.0	87.2	13.0	97.3		
.1	29.7	.1	87.8	.1	97.4		
.2	30.5	.2	88.3	.2	97.5		
.3	31.3	.3	88.8	.3	97.6		
.4	32.1	.4	89.3	.4	97.7		
.5	33.0	.5	89.8	.5	97.8		
.6	34.0	.6	90.2	.6	98.0		
.7	35.0	.7	90.7	.7	98.1		
.8	36.0	.8	91.1	.8	98.2		
.9	37.0	.9	91.4	.9	98.3		
6.0	38.0	10.0	91.8	14.0	98.3		
.1	39.1	.1	92.1	.1	98.4		
.2	40.2	.2	92.3	.2	98.5		
.3	41.3	.3	92.6	.3	98.6		
.4	42.5	.4	92.9	.4	98.7		
.5	43.9	.5	93.2	.5	98.8		
.6	45.2	.6	93.5	.6	98.9		
.7	46.7	.7	93.7	.7	99.0		
.8	48.0	.8	94.0	.8	99.1		
.9	49.5	.9	94.2	.9	99.1		

Figura 7 - Tabela de conversão da idade dentário proposta por Demirjian para o sexo feminino

Fonte: (103)

O método Demirjian foi proposto em 1973 para a população franco-canadense. Relata-se na literatura que quando utilizado em outras populações (106-116) pode ocasionar um problema de superestimação da ID em relação a IC. Para verificar se este fato iria interferir nos resultados do trabalho, optou-se por utilizar outros dois métodos alternativos descritos a seguir.

A análise do desenvolvimento dentário proposta por Willems (104) adapta o método de Demirjian para a população belga a fim de reduzir a superestimação da

ID. Este método utiliza os mesmos estágios de desenvolvimento dentário propostos por Demirjian (103) e descreve novas tabelas para ambos os sexos, representadas na Figura 8. Estas fornecem a idade dentária diretamente a partir da atribuição dos estágios de desenvolvimento dentário para os sete dentes inferiores do lado esquerdo. No entanto, não é necessário uma tabela de somatório da pontuação dos scores para utilização posterior da tabela de conversão da ID.

TABELA 1 – Estágios do desenvolvimento dentário de acordo com a técnica de Demirjian com scores expressados diretamente em anos cada um dos sete dentes inferiores esquerdos em meninos

Dentes	A	B	C	D	E	F	G	H
Incisivo central	1.68	1.49	1.5	1.86	2.07	2.19
Incisivo lateral	0.55	0.63	0.74	1.08	1.32	1.64
Canino	0.04	0.31	0.47	1.09	1.9
1 Pré-molar	0.15	0.56	0.75	1.11	1.48	2.03	2.43	2.83
2 Pré-molar	0.08	0.05	0.12	0.27	0.33	0.45	0.4	1.15
1 Molar	0.69	1.14	1.6	1.95	2.15
2 Molar	0.18	0.48	0.71	0.8	1.31	2	2.48	4.17

TABELA 2 – Estágios do desenvolvimento dentário de acordo com a técnica de Demirjian com scores expressados diretamente em anos cada um dos sete dentes inferiores esquerdos em meninas

Dentes	A	B	C	D	E	F	G	H
Incisivo central	1.83	2.19	2.34	2.82	3.19	3.14
Incisivo lateral	0.29	0.32	0.49	0.79	0.7
Canino	0.6	0.54	0.62	1.08	1.72	2
1 Pré-molar	-0.95	-0.15	0.16	0.41	0.6	1.27	1.58	2.19
2 Pré-molar	-0.19	0.01	0.27	0.17	0.35	0.35	0.55	1.51
1 Molar	0.62	0.9	1.56	1.82	2.21
2 Molar	0.14	0.11	0.21	0.32	0.66	1.28	2.09	4.04

Figura 8 - Tabelas do método Willems para ambos os sexos que fornecem a idade dentária

Fonte: (104)

Outro método alternativo utilizado foi o proposto por Chaillet (105), o qual utiliza uma amostra considerada internacional por ter sido realizado em oito países (Austrália, Bélgica, Inglaterra, Finlândia, França, Canadá, Coréia do Sul e Suíça). Este fornece padrões de maturidade dentária quando a origem étnica é desconhecida para minimizar os problemas de superestimação e baixa precisão que os outros métodos possam ocasionar, por terem sido realizados em populações específicas.

Neste método foram incluídos mais dois estágios em relação ao original de Demirjian. Os estágios iniciais de A a H foram convertidos em escalas numéricas de

2 a 9. Além disso, o estágio zero foi incluído quando a calcificação dentária ainda não foi iniciada e um para o estágio quando a cripta óssea está visível, mas ainda sem o germe dentário. Assim, cada dente é classificado em 10 estágios, com escalas de 0 a 9, como ilustrado na Figura 9. Todavia, o estágio zero já era citado no método original realizado na população franco-canadense quando não havia calcificação.

TABELA 2 – Scores ponderados específicos padronizados até 100 para meninas e meninos para cada estágio dos dentes mandibulares esquerdos*. Método Demirjian

Estágios**	Dentes*							
	Meninos	31	32	33	34	35	36	37
Sem sinal/0					2.57	3.81		3.42
Cripta/1						4.10		3.52
A/2					2.82	4.18		4.41
B/3			2.16		3.56	4.88		4.74
C/4	2.70	3.46	4.22	4.83	6.03	3.04		6.13
D/5	4.12	4.50	5.47	6.40	7.44	3.73		7.78
E/6	5.26	5.84	7.22	8.07	8.65	4.97		9.51
F/7	6.46	7.20	8.94	9.93	10.68	6.17		11.06
G/8	7.79	8.43	11.05	11.67	12.60	8.34		13.20
H/9	12.35	12.87	14.61	14.96	15.61	13.15		16.44
Meninas	31	32	33	34	35	36	37	
Sem sinal/0				2.13	3.62			3.34
Cripta/1					3.73			3.87
A/2				2.97	4.25			4.24
B/3		2.90	2.44	3.70	4.78			4.71
C/4	3.49	3.77	4.47	4.92	5.92	2.85		6.04
D/5	4.14	4.60	5.74	6.53	7.33	3.70		7.78
E/6	5.30	5.93	7.62	8.20	8.84	4.94		9.54
F/7	6.52	7.38	9.61	10.12	10.77	6.29		11.14
G/8	7.84	8.64	11.83	11.91	12.73	8.45		13.29
H/9	12.28	12.87	15.06	14.94	15.51	13.15		16.18

*Números de 31 a 37 representa dentes permanentes do incisivo central ao 2o molar inferior esquerdo; Estágios 2 ao 5 = mineralização da coroa; do 5 ao 8 = mineralização da raiz; 9 = ápice fechado.

**Nenhum sinal, estágio de cripta e escala de Demirjian / novo estágio numérico (0 a 9).

Figura 9 - Tabelas do método de Chaillet que fornecem a idade dentária

Fonte: (105)

5.3 Análise estatística

Todos os dados coletados foram organizados em tabelas para maior facilidade na descrição, de acordo com a faixa etária e o sexo dos grupos estudados.

Como as mensurações realizadas podem mudar em momentos diferentes, mesmo tendo sido classificada por um único observador, a classificação dos *scores*¹ de maturação dentária foi realizada em dois momentos, com diferença de um mês entre eles. Isto foi feito tanto para o grupo 1 quanto para o grupo 2. Trabalhou-se então com a média, a fim de minimizar o viés de mensuração, como é recomendado na literatura (117).

A concordância intraobservador para avaliação da análise de maturação dentária na radiografia panorâmica foi avaliada pelo teste Kappa, tendo sido utilizada uma classificação proposta por Landis & Koch (118), que consideram a variação entre 0 e 0,20 uma concordância insignificante; entre 0,21 e 0,40 concordância baixa; entre 0,41 e 0,60 moderada a regular; entre 0,61 e 0,80 boa; e entre 0,81 e 1,00 concordância excelente.

As concordâncias para análise quantitativa da classificação da maturidade dentária pelos métodos propostos foram verificadas por meio do Coeficiente de Correlação Intraclasses (CCI). O CCI é uma estimativa da fração da variabilidade total de medidas devido a variações entre os indivíduos. Para avaliação da reprodutibilidade do estudo foi utilizada a classificação sugerida por Pinto (119), na qual o valor do CCI entre 0,40 e 0,75 considera a reprodutibilidade satisfatória, abaixo de 0,40 é considerada pobre e acima ou igual a 0,75 é excelente.

Foi utilizado o Coeficiente de Correlação de Pearson (r) para verificar a existência de correlações entre as diferenças da idade dentária e a idade cronológica e a quantidade de doses e tempo de uso do Pamidronato. Utilizou-se a quantidade de doses até 5 anos, cuja dose plena é de 9 mg/kg/ano, e após 5 anos período em que a dose é reduzida pela metade. Um valor de r igual à zero significa ausência de correlação; entre 0 e 0,30 correlação fraca; entre 0,31 e 0,60 regular; entre 0,61 e 0,90 correlação forte; 0,91 e 0,99 muito forte; e r igual a 1 reflete uma correlação plena ou perfeita (120).

Foi elaborada uma técnica gráfica proposta por Bland & Altman (121), que é considerada um bom modelo de discordância entre medições. Esta técnica gráfica consiste de um traçado de dispersão, onde as diferenças entre as medições emparelhadas (ID-IC) nas ordenadas são traçadas ou projetadas contra os seus

¹ Pontuação.

valores médios $((ID + IC)/2)$ nas abcissas. Esta representação gráfica auxilia a análise acerca da magnitude da discordância.

O teste t de Student pareado com nível de significância de 95% foi utilizado para verificar o nível de significância estatística entre as médias das diferenças das médias observadas. Além deste, foi utilizado o teste de Mann-Whitney, que serve como alternativa para o teste t para amostras independentes, sendo usado quando estas são de pequena dimensão ou muito diferentes.

Inicialmente, na análise da significância estatística, verificou-se nos grupos separadamente da diferença entre ID estimada e IC por faixa etária, em ambos os sexos. Posteriormente, houve comparação do desenvolvimento dentário entre os dois grupos. Para tanto, a diferença entre a ID e a IC serviu neste estudo como medida de desenvolvimento dentário. As análises estatísticas foram realizadas com o auxílio do programa SPSS for Windows 18.0 (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, Estados Unidos da América).

6 RESULTADOS

6.1 Caracterização da amostra

Foram avaliadas 45 radiografias de pacientes com OI, sendo 25 (55,56%) indivíduos do sexo masculino e 20 (44,44%) do feminino; e 90 radiografias panorâmicas de indivíduos saudáveis, divididas em 50 (55,56%) do sexo masculino e 40 (44,44%) do feminino.

6.1.1 Grupo 1 – Indivíduos com Osteogênese Imperfeita

A Tabela 4 apresenta a distribuição da amostra de indivíduos portadores de OI de acordo com o tipo, o sexo e a faixa etária. O tipo III foi o mais frequente na amostra, totalizando 20 pacientes (44,44%).

Tabela 4 - Distribuição da amostra de acordo com o tipo de OI, sexo e faixa etária

Faixa Etária	Sexo	Tipo de OI				Total
		Sem classificação	I	III	IV	
4,0-6,9	Masculino	1	0	4	1	6
	Feminino	0	1	2	0	3
7,0-9,9	Masculino	0	0	2	1	3
	Feminino	0	2	1	1	4
10,0-12,9	Masculino	1	3	3	2	9
	Feminino	0	1	3	2	6
13,0-16,9	Masculino	1	1	2	3	7
	Feminino	0	3	3	1	7
Total		3	11	20	11	45

Dentre as crianças com OI, 21 (46,67%) apresentaram Dentinogênese Imperfeita (DI), sendo 10 do sexo masculino e 11 do feminino. A Tabela 5 representa a distribuição da amostra de acordo com a presença de DI, sexo e tipo de OI. Verificou-se que a maioria (71,43%) dos indivíduos com DI apresentavam OI tipo III.

Tabela 5 - Distribuição da amostra de acordo com Dentinogênese Imperfeita, sexo e tipo de OI

DI	Sexo	Tipo de OI				Total
		Sem Classificação	I	III	IV	
Presença	Masculino	1	2	6	1	10
	Feminino	0	1	9	1	11
Ausência	Masculino	2	2	5	6	15
	Feminino	0	6	0	3	9
Total		3	11	20	11	45

DI= Dentinogênese Imperfeita; OI= Osteogênese Imperfeita

A Figura 10 apresenta a radiografia panorâmica de indivíduos do sexo masculino com presença de DI. Esta é caracterizada radiograficamente por coroas bulbosas, constrictão cervical, obliteração da câmara pulpar e canais radiculares. Além das características radiográficas da DI, a figura mostra dentes impactados.

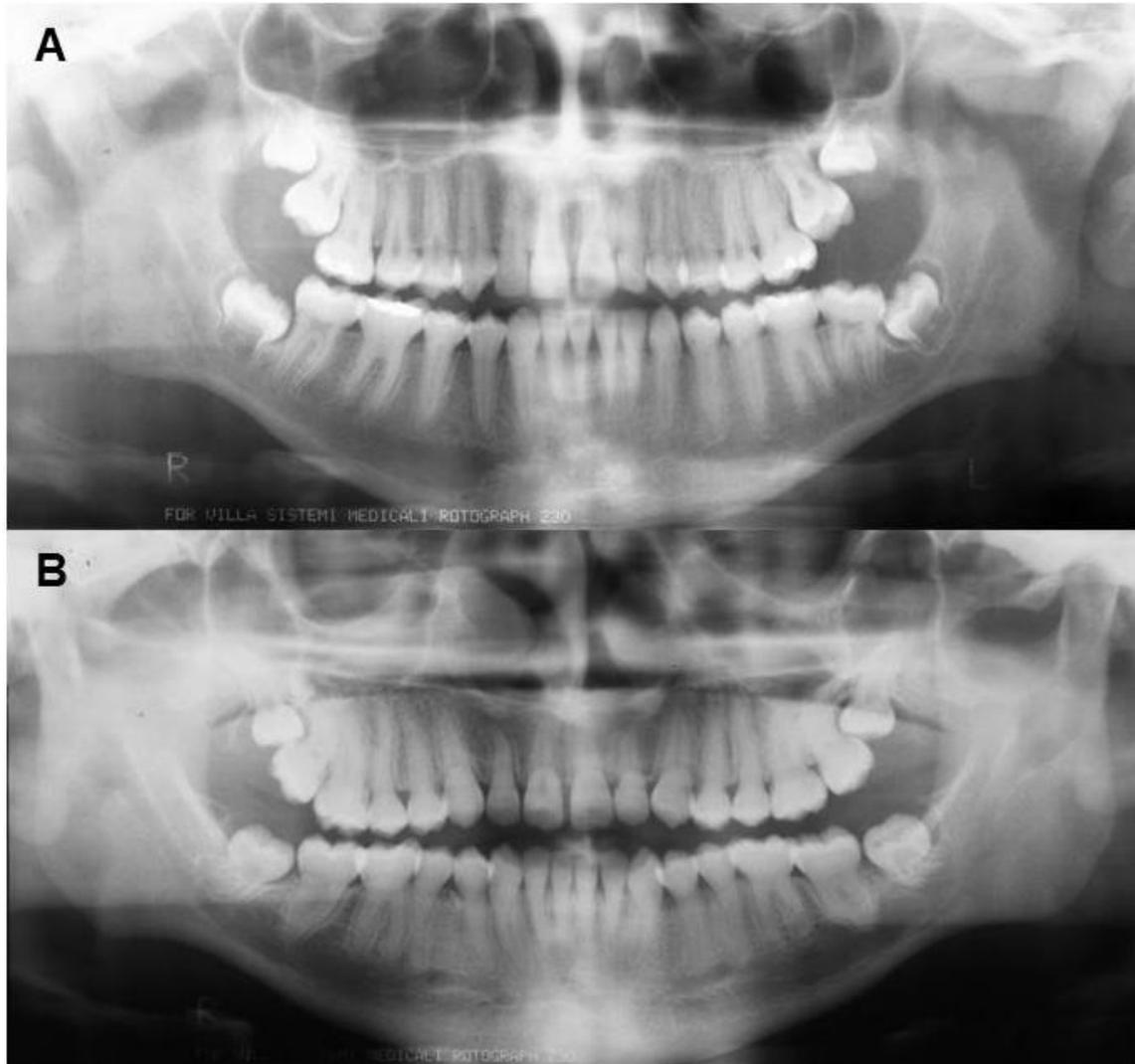


Figura 10 - Radiografia panorâmica de indivíduos do sexo masculino com presença de DI apresentando constrictão cervical, coroas bulbosas, câmara pulpar e canais radiculares obliterados e dentes impactados

A: Indivíduo com 12 anos e 9 meses com OI tipo III apresenta 2° molar impactado; B: Indivíduo com 15 anos e 6 meses com OI tipo I apresenta 3° molar impactado

A Figura 11 ilustra radiografias panorâmicas de indivíduos do sexo feminino com presença de DI. Adicionalmente, além das características radiográficas da DI as radiografias apresentam agenesia dentária.

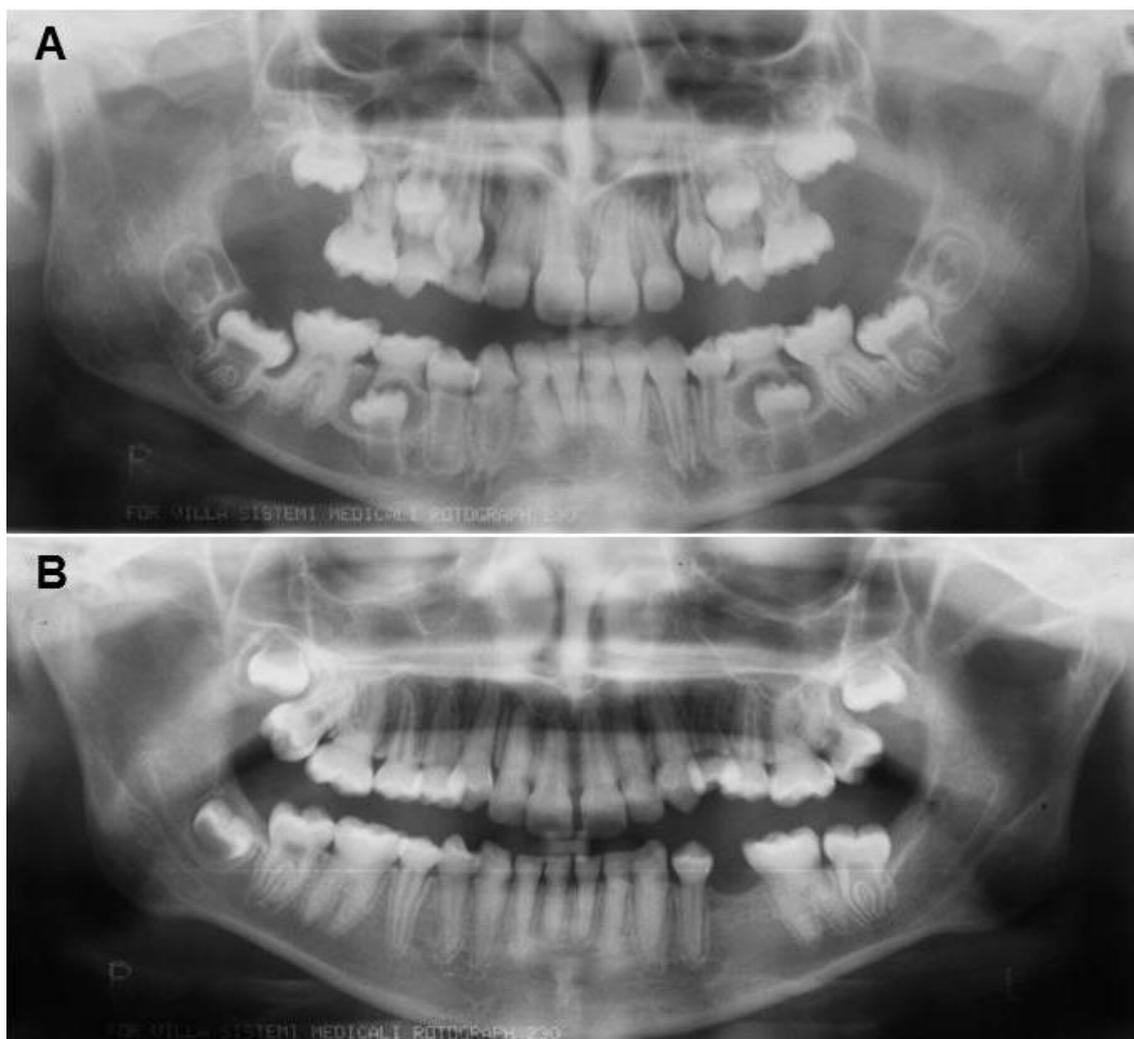


Figura 11 - Radiografia panorâmica de indivíduos do sexo feminino com OI tipo III e presença de DI apresentando constrictão cervical, coroas bulbosas, câmara pulpar e canais radiculares obliterados e agenesia

A: Indivíduo com 10 anos e 8 meses apresenta agenesia do 15 e 25; B: Indivíduo com 12 anos e 8 meses apresenta agenesia do 35 e raízes encurtadas

A média da idade cronológica (IC) entre os dois grupos que fizeram parte deste estudo segue representada na Tabela 6, de acordo com o sexo e a faixa etária.

Tabela 6 - Distribuição da média da idade cronológica de acordo com faixa etária e sexo

Grupo	Sexo	Idade Cronológica (anos)			
		4,0-6,9	7,0-9,9	10,0-12,9	13,0-16,9
Grupo 1	Masculino	5,10	8,92	11,69	13,89
	Feminino	6,19	7,97	12,05	14,65
Grupo 2	Masculino	5,87	8,96	11,74	14,13
	Feminino	5,77	8,50	11,30	14,77

6.2 Concordância Intraobservador para as mensurações

A fim de verificar a reprodutibilidade da análise qualitativa foi utilizado o percentual de concordância intraobservador para os scores (A-H) avaliados, que variou entre 82% a 98%, com média de 90%. A diferença entre os scores não excedeu um estágio para os dentes avaliados. O coeficiente Kappa para os scores (A-H) encontrados variou entre 0,77 e 0,94, com média de 0,85. Ou seja, houve uma concordância excelente, segundo a classificação de Landis & Koch (118). Estes valores estão representados na Tabela 7.

Tabela 7 - Percentual de concordância intraexaminador e coeficiente Kappa de concordância da classificação dos estágios de desenvolvimento A-H dos sete dentes mandibulares esquerdos, de acordo com o método Demirjian, realizado nas 135 radiografias panorâmicas

	IC	IL	C	1PM	2PM	1M	2M	Média
Percentual	98%	96%	82%	85%	87%	94%	86%	90%
Kappa	0,94	0,91	0,77	0,81	0,84	0,88	0,82	0,85

O Coeficiente de Correlação Intraclasse para a análise quantitativa foi calculado, para todos os métodos separadamente, para os dois grupos com resultados acima de 0,99; representando uma excelente reprodutibilidade do estudo.

6.3 Estimativa da idade dentária pelo método Demirjian

A Tabela 8 apresenta a média da ID pelo método tradicional de Demirjian (103) nos grupos estudados, de acordo com a faixa etária e o sexo.

Tabela 8 - Distribuição da média da idade dentária pelo método Demirjian, de acordo com a faixa etária e o sexo

Grupo	Sexo	Idade Dentária (anos)			
		4,0-6,9	7,0-9,9	10,0-12,9	13,0-16,9
Grupo 1	Masculino	5,52	9,97	12,92	14,06
	Feminino	6,58	9,18	13,03	14,94
Grupo 2	Masculino	6,61	9,29	12,05	14,89
	Feminino	6,62	9,18	12,20	14,69

A Figura 12 representa a acurácia entre a diferença da ID com a IC pelo método Demirjian em ambos os sexos, nos dois grupos.

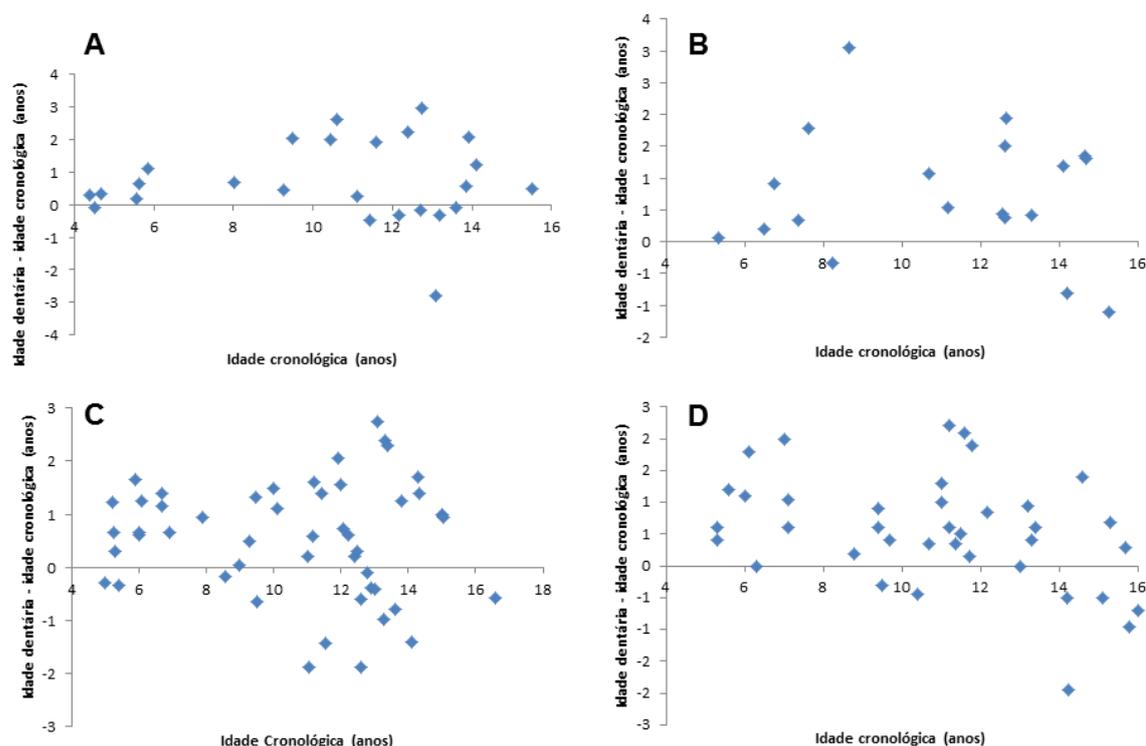


Figura 12 - Gráfico representando a acurácia da idade dentária pelo método Demirjian

A – Grupo 1 sexo masculino; B – Grupo 1 sexo feminino; C – Grupo 2 sexo masculino e D – Grupo 2 sexo feminino

6.4 Comparação entre idade dentária e cronológica pelo método Demirjian

No grupo 2, a média da diferença entre a ID e a IC, variou de 0,31 a 0,75 para o sexo masculino (Tabela 9) e de -0,08 a 0,90 no feminino (Tabela 10).

Tabela 9 - Comparação entre média da idade dentária, pelo método Demirjian, e idade cronológica no sexo masculino, do grupo 2, por faixa etária

Faixa Etária	Média±DP			IC de 95% da diferença	Valor p	Valor p MW
	IC	ID	Diferença			
4,0-6,9	5,87±0,65	6,61±1,12	0,74±0,64	0,34	1,14	0,002*
7,0-9,9	8,96±0,63	9,29±0,87	0,33±0,73	-0,44	1,10	0,316
10,0-12,9	11,74±0,87	12,05±1,22	0,31±1,18	-0,28	0,90	0,288
13,0-16,9	14,13±1,00	14,89±1,52	0,75±1,36	-0,03	1,54	0,059

Tabela 10 - Comparação entre média da idade dentária, pelo método Demirjian, e idade cronológica no sexo feminino, do grupo 2, por faixa etária

Faixa Etária	Média±DP			IC de 95% da diferença		Valor p	Valor p MW
	IC	ID	Diferença				
4,0-6,9	5,77±0,43	6,62±0,82	0,85±0,64	0,17	1,53	0,023*	0,065
7,0-9,9	8,50±1,21	9,18±0,93	0,68±0,68	0,12	1,25	0,025*	0,293
10,0-12,9	11,30±0,49	12,20±1,11	0,90±0,83	0,38	1,43	0,003*	0,010*
13,0-16,9	14,77±1,23	14,69±1,25	-0,08±0,88	-0,59	0,42	0,732	0,908

Diferença= ID-IC; * $p < 0,05$

A Figura 13 ilustra um gráfico de dispersão proposto por Bland & Altman (121), em ambos os sexos, no grupo 2. As representações gráficas demonstram que a diferença foi mais ou menos constante em todas as idades, apesar da diferença positiva ser mais frequente do que a negativa.

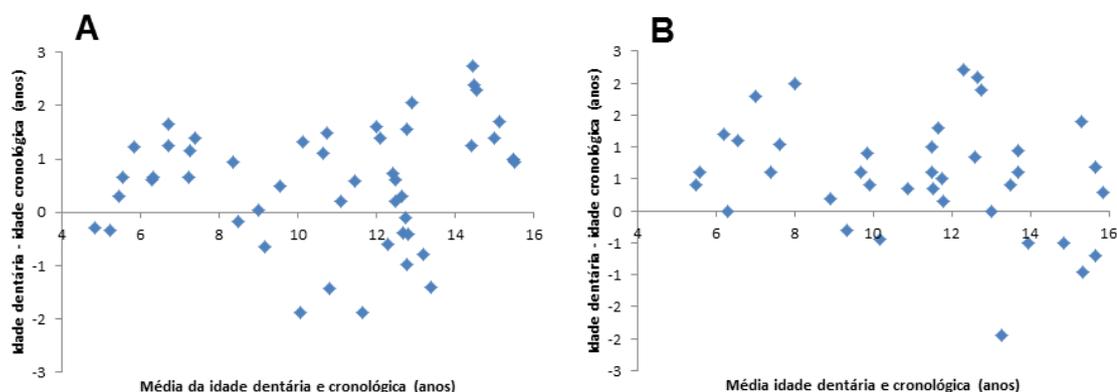


Figura 13 - Análise da reprodutibilidade relacionando a diferença e média entre idade dentária e cronológica, pelo método Demirjian, no grupo 2

A – Sexo masculino; B – Sexo feminino

Comparando a ID encontrada com a IC em ambos os sexos, no grupo 1, verificou-se que a média da diferença entre a ID e a IC variou entre 0,16 a 1,22 no sexo masculino (Tabela 11) e de 0,29 a 1,21 no feminino (Tabela 12).

Tabela 11 - Comparação entre média da idade dentária pelo método Demirjian e idade cronológica no sexo masculino, no grupo 1, por faixa etária

Faixa Etária	Média±DP			IC de 95% da diferença		Valor p	Valor p MW
	IC	ID	Diferença				
4,0-6,9	5,10±0,65	5,52±0,99	0,41±0,42	-0,03	0,85	0,061	0,337
7,0-9,9	8,92±0,79	9,97±1,42	1,05±0,85	-1,06	3,16	0,166	0,275
10,0-12,9	11,69±0,86	12,92±1,53	1,22±1,37	0,17	2,28	0,028*	0,085
13,0-16,9	13,89±0,81	14,06±2,05	0,16±1,54	-1,26	1,58	0,789	0,654

Diferença=ID-IC; * $p<0,05$

Tabela 12 - Comparação entre média da idade dentária pelo método Demirjian e idade cronológica no sexo feminino, no grupo 1, por faixa etária

Faixa Etária	Média±DP			IC de 95% da diferença		Valor p	Valor p MW
	IC	ID	Diferença				
4,0-6,9	6,19±0,75	6,58±1,13	0,39±0,45	-0,74	1,52	0,275	0,513
7,0-9,9	7,97±0,58	9,18±1,85	1,21±1,51	-1,19	3,60	0,208	0,248
10,0-12,9	12,05±0,89	13,03±1,19	0,98±0,64	0,31	1,65	0,013*	0,109
13,0-16,9	14,65±0,96	14,94±1,16	0,29±1,04	-0,68	1,25	0,492	0,653

Diferença=ID-IC; * $p<0,05$

A Figura 14 representa um gráfico de dispersão, segundo Bland & Altman (121), para análise do método Demirjian, em ambos os sexos, no grupo 1. Observou-se que a diferença positiva foi mais frequente do que a negativa.

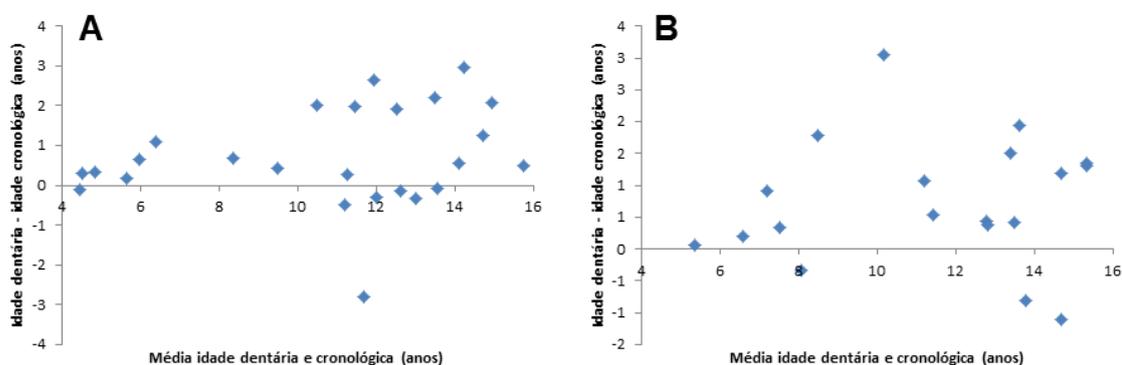


Figura 14 - Análise da reprodutibilidade relacionando a diferença e média entre idade dentária e cronológica, pelo método Demirjian, no grupo 1

A – Sexo masculino; B – Sexo feminino.

A Tabela 13 reporta a média da ID a média da IC, apresentando ao final a diferença entre elas para ambos os sexos dos dois grupos. Já a Tabela 14 apresenta a comparação entre a média da diferença entre ID e IC entre os grupos, em ambos os sexos. Diferença esta que serviu como medida de desenvolvimento dentário para comparação entre os grupos estudados. Os resultados reportados relatam que não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre o grupo 1 e 2.

Tabela 13 - Comparação da média da idade dentária e cronológica, usando o método Demirjian para ambos os grupos

	Grupos	Média±DP		
		ID	IC	ID – IC
Masculino	Crianças com OI	10,61±3,73	9,90±3,47	0,71±1,24
	Crianças saudáveis	10,71±3,35	10,18±3,24	0,53±1,08
Feminino	Crianças com OI	10,93±3,36	10,22±3,37	0,72±0,99
	Crianças saudáveis	10,67±3,11	10,08±3,39	0,59±0,88

Tabela 14 - Comparação da média da diferença entre a idade dentária estimada e cronológica, pelo método Demirjian, nos dois grupos, de acordo com o sexo

Sexo	Média±DP			IC de 95% da diferença	Valor <i>p</i>	Valor <i>p</i> MW
	OI ^D - OI	C ^D - C	Diferença			
Masculino	0,71±1,24	0,53±1,08	0,18±0,75	-1,02 1,38	0,664	0,564
Feminino	0,72±0,99	0,59±0,88	0,13±0,43	-0,56 0,82	0,597	0,564

OI^D= média da ID do grupo 1 pelo método Demirjian; OI= média da IC do grupo 1; C^D= média da ID do grupo 2 pelo método Demirjian; C= média da IC do grupo 2; Diferença= ID-IC; IC: Intervalo de Confiança, DP: Desvio padrão; t: teste t pareado; MW: teste Mann-Whitney

A Tabela 15 compara a média da diferença entre a ID e a IC no sexo masculino entre os grupos, levando em consideração a faixa etária. A Tabela 16 faz a mesma análise para o sexo feminino, também não foi constatada diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Tabela 15 - Comparação da diferença das médias da idade dentária e idade cronológica, no sexo masculino, por faixa etária, dos grupos 1 e 2 pelo método Demirjian

Faixa Etária	Média±DP			IC de 95% da diferença	Valor p t	Valor p MW	
	OI ^D - OI	C ^D - C	Diferença				
4,0-6,9	0,41±0,42	0,74±0,64	-0,33	-0,94	0,28	0,273	0,241
7,0-9,9	1,05±0,85	0,33±0,73	0,72	-0,57	2,00	0,228	0,302
10,0-12,9	1,23±1,37	0,31±1,19	0,92	-0,13	1,97	0,084	0,136
13,0-16,9	0,16±1,54	0,75±1,36	-0,59	-1,96	0,78	0,381	0,456

OI^D= média da ID do grupo 1 pelo método Demirjian; OI= média da IC do grupo 1; C^D= média da ID do grupo 2 pelo método Demirjian; C= média da IC do grupo 2; Diferença= ID-IC; IC: Intervalo de Confiança; DP: Desvio padrão; t: teste t independente; MW: teste Mann-Whitney

Tabela 16 - Comparação da diferença das médias da idade dentária e idade cronológica, no sexo feminino, por faixa etária, dos grupos 1 e 2 pelo método Demirjian

Faixa Etária	Média±DP			IC de 95% da diferença	Valor p t	Valor p MW	
	OI ^D - OI	C ^D - C	Diferença				
4,0-6,9	0,39±0,45	0,85±0,64	-0,46	-1,46	0,54	0,311	0,302
7,0-9,9	1,20±1,51	0,68±0,68	0,52	-0,84	1,89	0,413	0,865
10,0-12,9	0,98±0,64	0,90±0,83	0,08	-0,75	0,90	0,847	0,708
13,0-16,9	0,29±1,04	-0,08±0,88	0,37	-0,53	1,27	0,401	0,502

OI^D= média da ID do grupo 1 pelo método Demirjian; OI= média da IC do grupo 1; C^D= média da ID do grupo 2 pelo método Demirjian; C= média da IC do grupo 2; Diferença= ID-IC; IC: Intervalo de Confiança; DP: Desvio padrão; t: teste t independente; MW: teste Mann-Whitney

Na análise dos resultados para os métodos alternativos de Willems e Chaillet não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Constatando que a superestimação da ID ocasionada pelo método Demirjian não interferiu nos resultados. Para tanto, optou-se que representar a análise apenas do método Demirjian por ser o mais utilizado em estudos que fazem comparação entre pacientes síndrômicos e saudáveis. Os resultados dos demais métodos encontram-se no Apêndice 2.

6.5 Correlação entre idade dentária e cronológica pelo método Demirjian, doses e tempo de uso do Pamidronato Dissódico no grupo 1

A Tabela 17 mostra a distribuição da amostra do grupo 1, ou seja, dos indivíduos com OI de acordo com o número de doses do PAM, baseada no sexo e faixa etária. Dentre as crianças com OI, 23 (51,11%) administraram até 12 doses da medicação e 22 (48,89%) administraram mais de 12 doses da medicação.

Tabela 17 - Distribuição da amostra de acordo com o número de doses de pamidronato, por sexo e faixa etária

<i>Faixa Etária</i>	<i>Sexo</i>	<i>Número de doses de pamidronato</i>		Total
		até 12	acima de 12	
4,0-6,9	Masculino	2	4	6
	Feminino	2	1	3
7,0-9,9	Masculino	1	2	3
	Feminino	3	1	4
10,0-12,9	Masculino	6	3	9
	Feminino	2	4	6
13,0-16,9	Masculino	3	4	7
	Feminino	4	3	7
Total		23	22	45

A Tabela 18 mostra a distribuição da amostra de acordo com o tempo de uso do PAM, considerando o sexo e a faixa etária. Dentre os indivíduos com OI, 27 (60%) estavam em tratamento há menos de cinco anos e 18 (40%) há mais de cinco anos.

Tabela 18 - Distribuição da amostra de acordo com o tempo de uso do pamidronato por sexo e faixa etária

<i>Faixa Etária</i>	<i>Sexo</i>	<i>Tempo de uso do pamidronato (anos)</i>		Total
		até 5	acima de 5	
4,0-6,9	Masculino	4	2	6
	Feminino	2	1	3
7,0-9,9	Masculino	2	1	3
	Feminino	3	1	4
10,0-12,9	Masculino	5	4	9
	Feminino	3	3	6
13,0-16,9	Masculino	3	4	7
	Feminino	5	2	7
Total		27	18	45

As Tabelas 19 e 20 mostram a avaliação das correlações entre a diferença entre a ID e a IC por faixa etária e quantidade de doses do PAM. Portanto, os valores reportados mostram que o PAM administrado nos indivíduos com OI não apresenta forte correlação e não houve significância estatística em ambos os sexos.

Tabela 19 - Correlação entre a média da diferença da idade dentária estimada com a idade cronológica e quantidade de doses de pamidronato, no sexo masculino, de acordo com a faixa etária pelo método Demirjian

Faixa Etária	IC-ID
	Dermijian
4,0-6,9	-0,057
7,0-9,9	0,539
10,0-12,9	-0,065
13,0-16,9	0,502

Nota: O valor p não foi estatisticamente significativo.

Tabela 20 - Correlação entre a média da diferença da idade dentária estimada com a idade cronológica e quantidade de doses de pamidronato, no sexo feminino, de acordo com a faixa etária pelo método Demirjian

Faixa Etária	IC-ID
	Dermijian
4,0-6,9	-0,875
7,0-9,9	0,193
10,0-12,9	0,122
13,0-16,9	0,494

Nota: O valor p não foi estatisticamente significativo.

A Tabela 21, apesar de mostrar uma correlação forte no sexo masculino na faixa etária entre 7 e 9,9 ($r=0,930$), não apresentou significância estatística. Já na Tabela 22, no sexo feminino, na faixa etária de 4 a 6,9 anos apresentou um correlação forte ($r_d= 0,901$), mas também não apresentou significância estatística.

Tabela 21 - Correlação entre a média da diferença da idade dentária estimada com a idade cronológica e o tempo de uso do pamidronato, no sexo masculino, de acordo com a faixa etária pelo método Demirjian

Faixa Etária	IC-ID
	Dermijian
4,0-6,9	0,060
7,0-9,9	0,930
10,0-12,9	-0,272
13,0-16,9	0,689

Nota: O valor p não foi estatisticamente significativo.

Tabela 22 - Correlação entre a média da diferença da idade dentária estimada com a idade cronológica e o tempo de uso do pamidronato, no sexo feminino, de acordo com a faixa etária pelo método Demirjian

Faixa Etária	IC-ID
	Demirjian
4,0-6,9	0,901
7,0-9,9	0,300
10,0-12,9	0,341
13,0-16,9	0,453

Nota: O valor p não foi estatisticamente significativo.

A Tabela 23 mostra, no grupo 1, uma fraca correlação da quantidade de doses, levando em consideração apenas o sexo. Não houve significância estatística da relação entre a diferença da ID com a IC por sexo e a quantidade de doses de PAM administrada, semelhante ao resultado encontrado por faixa etária.

Tabela 23 - Correlação entre a média da diferença da idade dentária estimada com a idade cronológica e quantidade de doses de pamidronato de acordo com o sexo

Sexo	IC-ID
	Demirjian
Masculino	0,111
Feminino	0,258

Nota: O valor p não foi estatisticamente significativo.

A análise da correlação entre a diferença da ID com a IC por sexo e o tempo de uso da medicação também houve uma correlação fraca por sexo, não apresentando significância estatística (Tabela 24).

Tabela 24 - Correlação entre a média da diferença da idade dentária estimada com a idade cronológica e o tempo de uso do Pamidronato de acordo com o sexo

Sexo	IC-ID
	Demirjian
Masculino	0,211
Feminino	0,372

Nota: O valor p não foi estatisticamente significativo.

6 DISCUSSÃO

O estudo com pacientes portadores de OI teve início num trabalho realizado anteriormente, em 2006, com o objetivo de caracterizar as manifestações bucais das crianças com OI em atendimento na Clínica de Pacientes Portadores de Anomalias Dentárias e sobre tratamento com PAM no Serviço de Endocrinologia Pediátrica do HUB (122). Nesta primeira análise, verificou-se a cronologia do desenvolvimento e erupção dentária através do exame clínico e radiográfico. Foi utilizado como referência o estudo de desenvolvimento da dentição humana desde os primórdios intrauterinos até a fase adulta (123) de 26 crianças com OI. Quatro pacientes apresentaram atraso clínico e radiográfico da erupção dentária, porém não houve comparação com grupo controle nem análise para verificar se estes dados eram estatisticamente significantes. Portanto, o resultado não permitiu afirmar se havia alteração verdadeira no desenvolvimento dentário.

O presente estudo teve por objetivo avaliar possíveis alterações visíveis radiograficamente no desenvolvimento e maturação dos dentes permanentes em indivíduos com OI que fazem uso do PAM no serviço de Endocrinologia Pediátrica do HUB. Fizeram parte do estudo 45 indivíduos com OI, os quais tiveram o desenvolvimento dentário comparado com um grupo de crianças saudáveis através de métodos de estimativa da idade dentária. A análise da maturação dentária pode auxiliar o profissional no acompanhamento e plano de tratamento para pacientes com OI (124). Devido à interferência do PAM na reabsorção óssea sugerida por alguns estudos, foi avaliada a hipótese de que este medicamento pudesse interferir no desenvolvimento dentário dos indivíduos com OI que fazem uso contínuo da medicação.

A principal manifestação bucal encontrada nos indivíduos com OI relatada na literatura é a DI (45, 49, 125-126), alteração esta também encontrada em 46,67% das crianças portadoras de OI que fizeram parte deste estudo. Apesar de se relatar que não existem fortes correlações do grau de desordem dentária com a severidade de OI (49, 125-126), a maioria dos indivíduos que apresentaram esta alteração no tecido dentinário eram do tipo III, o que está de acordo com os achados de Lindau et al (54). Muitas vezes o diagnóstico clínico e radiográfico da OI, em casos leves,

pode ser difícil e a DI pode auxiliar na caracterização do quadro clínico do indivíduo. Nestes casos, o diagnóstico de DI pode preceder o de OI (53). Outras manifestações bucais observadas radiograficamente foram as características da DI, como: coroa bulbosa, constrição cervical, câmara pulpar e canais radiculares obliterados. Além disso, encontrou-se atrição, dentes impactados e agenesia de pré-molares inferiores.

Vários estudos têm caracterizado anomalias dentárias em pacientes com OI, (43, 46, 49, 54, 59, 125-127) enquanto alterações quanto à erupção dentária não têm sido exploradas (50). Relata-se o possível atraso da erupção dentária em indivíduos com OI, independentemente do uso da medicação, indicando que esta enfermidade poderia estar associada a uma tendência de retardo do processo eruptivo (128). Contudo, sugere-se que o PAM, por ter uma ação antirreabsortiva, possa interferir ainda mais no caminho da erupção dentária no qual a reabsorção óssea seja primordial. Sabe-se que a erupção dentária requer a reabsorção óssea para criar uma via de erupção na parte coronal da cripta óssea de tal modo que o dente possa surgir na cavidade oral. Esta reabsorção é principalmente regulada pelo folículo dentário, tecido conjuntivo frouxo que circunda o dente durante sua formação (26). O folículo dentário regula a programação e expressão localizada de moléculas necessárias para reabsorção e formação do osso, ou seja, regula a osteoclastogênese para que a erupção ocorra (129-130). Porém, sugere-se que o PAM não interfira na regulação da expressão dos genes envolvidos na erupção, mas, sim, no tamanho dos osteoclastos, incluindo um aumento do número de núcleos, o que por sua vez pode reduzir a habilidade deles para reabsorção óssea (26).

O atraso na erupção dentária pode induzir diretamente vários problemas orais, como a má oclusão, disfunção da articulação têmporo-mandibular e disfunção na mastigação, que podem afetar a qualidade de vida do indivíduo. O desenvolvimento dentário tardio pode servir de alerta para os profissionais, pois pode ser um anunciador de uma condição sistêmica ou a indicação de alteração fisiológica do complexo craniofacial (131-132). Atualmente, um único trabalho clínico (28), que fez avaliação associando erupção dentária e uso do PAM em indivíduos de 6 a 14 anos com OI encontrou um atraso de 1,67 anos na erupção dentária, mas utilizou como critério de análise apenas o surgimento do dente na cavidade oral.

Este método não é o mais indicado, pois esta emergência do dente pode ser influenciada por vários fatores locais e gerais.

Foram estimadas neste estudo idades dentárias de indivíduos brasileiros com OI em tratamento com PAM no HUB. Esta análise de estimação em crianças pode ser realizada por meio de radiografias para avaliação do desenvolvimento dentário ou clinicamente, com o surgimento dos dentes na cavidade oral (103-105, 133-135). A literatura relata que os distúrbios, na erupção dentária, são atribuídos, em sua maioria, a interferências mecânicas causadas por dentes supranumerários, apinhamentos e impactação no tecido mole, bem como por tumores, cistos odontogênicos e anquilose (136).

A falha ou atraso na erupção em condições não relacionadas aos fatores locais citados anteriormente também podem estar associados a condições sistêmicas, como: disostose craniofacial, hipotireoidismo, hipopituitarismo e várias síndromes genéticas, como a OI (137).

No presente estudo, a escolha da utilização de um método baseado no desenvolvimento dentário deve-se ao fato de que esta estimativa da ID é um dos indicadores mais confiáveis na análise da idade cronológica (106-107, 110, 113, 138). A avaliação do desenvolvimento dentário é considerado um bom método para determinar a idade biológica de um paciente, ao invés do aparecimento clínico dos dentes na cavidade oral que podem sofrer interferências de outros fatores (139). Além disso, os métodos de aparecimento dos dentes estão limitados a crianças com mais de seis anos de idade e, neste estudo, os indivíduos com OI apresentaram idade que variou entre 4 e 16 anos.

O primeiro método de avaliação da maturidade dentária foi descrito por Demirjian, em 1973 (103), e ainda é amplamente usado e aceito. Desde a criação, a sua precisão foi validada em diferentes populações (106-107, 109-110, 112-113, 138), incluindo os brasileiros. Atualmente, dois estudos de populações brasileiras utilizando o método Demirjian têm sido relatados na literatura (114-115). Uma superestimação da ID foi evidenciada em ambos os estudos. Porém, é um método universalmente utilizado, principalmente em estudos que fazem análise comparativa entre pacientes sindrômicos e saudáveis (140-141).

Apesar do método de estimação da ID de Demirjian (103) ser o mais utilizado, muitos trabalhos reportam uma superestimação da idade (108-109, 111, 138, 142-143), inclusive os realizados na população brasileira (114-115). O mesmo foi verificado neste estudo no qual, tanto indivíduos com OI quanto os saudáveis de ambos os sexos apresentaram ID acima da IC. Por este motivo, optou-se por utilizar outros métodos de estimação da idade dentária que visam reduzir esta diferença entre ID e IC, melhorando a acurácia. O método de Willems (104) adaptou o scores do método Demirjian a fim de corrigir esta superestimação da ID para a população belga. Portanto, diminuiu a diferença entre a ID encontrada comparada com a IC. Este fato foi verificado em outras populações (108, 111, 142, 144) e também neste estudo.

Além destes, utilizou-se, ainda, um método de estimação da ID proposto por Chaillet (105), apresenta uma amostra considerada internacional por ter sido realizado em oito países, com o objetivo de tornar a estimativa da ID mais precisa, principalmente quando não se conhece a origem étnica do indivíduo. Como a população brasileira é considerada muito heterogênea, este método foi utilizado para fins de comparação. Neste estudo, o método de Chaillet mostrou-se o mais preciso, pois foi o que mais se aproximou da IC do indivíduo, talvez por ter sido desenvolvido para ser utilizado em populações com diversas etnias.

O primeiro estudo na população brasileira utilizando o método Demirjian (114) para crianças entre 6-14 anos de idade teve por objetivo obter as curvas de maturidade dentária para cada sexo. Os resultados desse estudo mostraram que, na média, crianças brasileiras apresentaram uma ID mais avançada.

Já em 2010, Maia e colaboradores (115) propuseram um sistema de pontuação de conversão da idade dentária para crianças entre 7 e 14 anos de idade da região Nordeste do Brasil devido a idade dentária avançada encontrada, justificando a ação de scores específicos para esta população. Este sistema de pontuação teria sido adequado na conversão de nossa idade dentária, pois Brasília é uma cidade com uma imigração importante da região Nordeste do Brasil, e pacientes portadores de OI desta região são encaminhados ao HUB para tratamento com o PAM. No entanto, não estava disponível a conversão de crianças abaixo de 7 anos ou acima de 14 anos. Por isso, este trabalho não foi utilizado como base para o

cálculo da ID da amostra estudada. Todavia, a diferença entre ID e IC encontrada neste estudo, tanto para os indivíduos com OI como para os saudáveis, estão dentro dos valores relatados por estes dois estudos.

Nenhum dos estudos de análise de estimativa dentária consultados foi utilizado numa amostra divergente fenotipicamente de indivíduos com OI em comparação com indivíduos saudáveis, como a apresentada neste trabalho. Poucos estudos comparativos avaliam o desenvolvimento dentário em pacientes síndrômicos (140-141). A amostra deste estudo é considerada ainda pequena para fins comparativos, mas ressalta-se a raridade da doença na população. É necessário um acompanhamento mais duradouro quanto ao uso do PAM para verificação dos efeitos ao longo do tempo e à utilização de uma amostra quantitativamente maior.

Na análise dos resultados deste trabalho foram utilizadas faixas etárias mais amplas, devido ao número limitado de participantes do estudo. Fato este que contrasta com os estudos que fazem análise da estimativa da maturação dentária somente de indivíduos saudáveis, uma vez que nestas as faixas etárias são separadas entre apenas um ano de diferença (97, 105-106, 110-111, 114-115). Primeiramente, verificou-se a diferença entre a ID e a IC por grupos em ambos os sexos separadamente.

Comparou-se o desenvolvimento dentário entre os dois grupos. Para tanto, a diferença entre a ID e a IC serviu neste estudo como medida de desenvolvimento dentário. Esta medida contrasta com o trabalho Chaillet (105), que compara o desenvolvimento dentário entre grupos utilizando apenas a diferença entre a ID de cada grupo. Esta definição utilizada neste estudo se justifica pelo fato de as faixas etárias utilizadas serem mais amplas, o que por sua vez torna possível que as médias das IC dentro de uma mesma faixa etária entre os grupos apresentem diferenças relevantes. Tais diferenças poderiam levar a distorções nas comparações diretas entre médias das ID dos grupos. Como exemplo, poderiam ser encontradas diferenças estatisticamente significantes entre as ID estimadas, mesmo se esta fosse igual a respectiva IC, o que de fato, neste caso, não permitiria afirmar que existiria diferença no desenvolvimento dentário entre os grupos.

A média da diferença da ID e IC entre os indivíduos com OI em tratamento com PAM e os saudáveis não apresentou nenhuma diferença estatisticamente

significante. Além disso, não foi encontrada correlação estatisticamente significativa entre o número de doses administradas e tempo de uso do PAM.

Embora estudos clínicos que avaliam os efeitos dos bisfosfonatos com o desenvolvimento dentário e emergência sejam escassos na literatura, os resultados encontrados estão em contradição com o primeiro estudo clínico relatado por Kamoun-Goldrat (28) o qual encontrou atraso na erupção dentária em indivíduos com OI que faziam uso do PAM. Porém, isto pode ser atribuído à escolha do método, pois foi utilizado apenas surgimento do dente na cavidade oral, que pode ser influenciado por fatores locais e gerais. Nossos resultados estão em contradição também com os estudos experimentais em roedores, que demonstraram um efeito deletério dos bisfosfonatos na erupção dentária (26-27). Neste caso, as divergências encontradas com o nosso trabalho podem ser devido às dosagens utilizadas nestes animais, proporcionando um efeito clínico diferente do encontrado nos dados obtidos nos indivíduos com OI acompanhados no HUB. No entanto, estudos adicionais são necessários para comparar o desenvolvimento dentário baseado na avaliação radiográfica e emergência do dente na cavidade oral.

Os dados apresentados neste estudo servirão de referência para o acompanhamento e análise de estudos posteriores em indivíduos com OI que utilizem uma amostra quantitativamente maior e possam associar a análise radiográfica do desenvolvimento dentário e o surgimento do dente na cavidade oral.

Os resultados do presente estudo sugerem que a terapia medicamentosa com o PAM não interferiu no desenvolvimento e maturação dentária dos indivíduos com OI. Faz-se necessário um acompanhamento longitudinal destes pacientes para maiores esclarecimentos a fim de que sequelas da doença e efeitos indesejados da medicação possam ser minimizados, melhorando cada vez mais a qualidade de vida destes indivíduos.

7 CONCLUSÃO

Conclui-se que:

- A prevalência de DI nos indivíduos com OI foi de 46,67%, sem diferença de sexo;
- Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes no desenvolvimento e maturação dentária de indivíduos com OI em relação ao grupo de indivíduos saudáveis;
- Não houve correlação estatisticamente significativa entre a média da diferença da ID e IC com a quantidade de doses e o tempo de uso do Pamidronato Dissódico nos indivíduos com OI.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Sillence D.O., Senn A., Danks D.M. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet.* 1979; 16 (2):101-16.
- 2 Rauch F., Glorieux F.H. Osteogenesis imperfecta. *Lancet.* 2004; 363 (9418):1377-85.
- 3 Cabral W.A., Chang W., Barnes A.M., Weis M., Scott M.A., Leikin S., et al. Prolyl 3-hydroxylase 1 deficiency causes a recessive metabolic bone disorder resembling lethal/severe osteogenesis imperfecta. *Nat Genet.* 2007; 39 (3):359-65.
- 4 Brustein H.C., Mautner R.L. Osteogenesis imperfecta. Review of the medical and dental literature and report of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1976; 42 (1):42-52.
- 5 Byers P.H., Steiner R.D. Osteogenesis imperfecta. *Annu Rev Med.* 1992; 43:269-82.
- 6 van Dijk F.S., Cobben J.M., Kariminejad A., Maugeri A., Nikkels P.G., van Rijn R.R., et al. Osteogenesis Imperfecta: A Review with Clinical Examples. *Mol Syndromol.* 2011; 2 (1):1-20.
- 7 van Dijk F.S., Nesbitt I.M., Zwikstra E.H., Nikkels P.G., Piersma S.R., Fratantoni S.A., et al. PPIB mutations cause severe osteogenesis imperfecta. *Am J Hum Genet.* 2009; 85 (4):521-7.
- 8 Alanay Y., Avaygan H., Camacho N., Utine G.E., Boduroglu K., Aktas D., et al. Mutations in the gene encoding the RER protein FKBP65 cause autosomal-recessive osteogenesis imperfecta. *Am J Hum Genet.* 2010; 86 (4):551-9.

9 Christiansen H.E., Schwarze U., Pyott S.M., AlSwaid A., Al Balwi M., Alrasheed S., et al. Homozygosity for a missense mutation in SERPINH1, which encodes the collagen chaperone protein HSP47, results in severe recessive osteogenesis imperfecta. *Am J Hum Genet.* 2010; 86 (3):389-98.

10 Martinez-Glez V., Valencia M., Caparros-Martin J.A., Aglan M., Temtamy S., Tenorio J., et al. Identification of a mutation causing deficient BMP1/mTLD proteolytic activity in autosomal recessive osteogenesis imperfecta. *Hum Mutat.* 2012; 33 (2):343-50.

11 Lapunzina P., Aglan M., Temtamy S., Caparros-Martin J.A., Valencia M., Leton R., et al. Identification of a frameshift mutation in Osterix in a patient with recessive osteogenesis imperfecta. *Am J Hum Genet.* 2010; 87 (1):110-4.

12 Glorieux F.H., Rauch F., Plotkin H., Ward L., Travers R., Roughley P., et al. Type V osteogenesis imperfecta: a new form of brittle bone disease. *J Bone Miner Res.* 2000; 15 (9):1650-8.

13 Glorieux F.H., Ward L.M., Rauch F., Lalic L., Roughley P.J., Travers R. Osteogenesis imperfecta type VI: a form of brittle bone disease with a mineralization defect. *J Bone Miner Res.* 2002; 17 (1):30-8.

14 Ward L.M., Rauch F., Travers R., Chabot G., Azouz E.M., Lalic L., et al. Osteogenesis imperfecta type VII: an autosomal recessive form of brittle bone disease. *Bone.* 2002; 31 (1):12-8.

15 Rohrbach M., Giunta C. Recessive osteogenesis imperfecta: clinical, radiological, and molecular findings. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2012; 160C (3):175-89.

16 Baldridge D., Schwarze U., Morello R., Lenington J., Bertin T.K., Pace J.M., et al. CRTAP and LEPRE1 mutations in recessive osteogenesis imperfecta. *Hum Mutat.* 2008; 29 (12):1435-42.

17 Plotkin H., Rauch F., Bishop N.J., Montpetit K., Ruck-Gibis J., Travers R., et al. Pamidronate treatment of severe osteogenesis imperfecta in children under 3 years of age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85 (5):1846-50.

18 Rauch F., Travers R., Plotkin H., Glorieux F.H. The effects of intravenous pamidronate on the bone tissue of children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *J Clin Invest.* 2002; 110 (9):1293-9.

19 Rauch F., Plotkin H., Travers R., Zeitlin L., Glorieux F.H. Osteogenesis imperfecta types I, III, and IV: effect of pamidronate therapy on bone and mineral metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88 (3):986-92.

20 Rauch F., Travers R., Glorieux F.H. Pamidronate in children with osteogenesis imperfecta: histomorphometric effects of long-term therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91 (2):511-6.

21 Glorieux F.H. Experience with bisphosphonates in osteogenesis imperfecta. *Pediatrics.* 2007; 119 Suppl 2:S163-5.

22 Glorieux F.H. Treatment of osteogenesis imperfecta: who, why, what? *Horm Res.* 2007; 68 Suppl 5:8-11.

23 Roelofs A.J., Ebeling M., Reszka A.A., Russel R.G., Rogers M.J. *Pharmacological Mechanisms of Therapeutics* 2008.

24 Rodan G.A., Fleisch H.A. Bisphosphonates: mechanisms of action. *J Clin Invest.* 1996; 97 (12):2692-6.

25 Braga V., Gatti D., Rossini M., Colapietro F., Battaglia E., Viapiana O., et al. Bone turnover markers in patients with osteogenesis imperfecta. *Bone.* 2004; 34 (6):1013-6.

- 26 Grier R.L.t., Wise G.E. Inhibition of tooth eruption in the rat by a bisphosphonate. *J Dent Res.* 1998; 77 (1):8-15.
- 27 Hiraga T., Ninomiya T., Hosoya A., Nakamura H. Administration of the bisphosphonate zoledronic acid during tooth development inhibits tooth eruption and formation and induces dental abnormalities in rats. *Calcif Tissue Int.* 2010; 86 (6):502-10.
- 28 Kamoun-Goldrat A., Ginisty D., Le Merrer M. Effects of bisphosphonates on tooth eruption in children with osteogenesis imperfecta. *Eur J Oral Sci.* 2008; 116 (3):195-8.
- 29 Pedersen U., Nielsen H.E., Jensen K.J., Elbrond O., Hansen H.H. Bone mineral content in osteogenesis imperfecta tarda and in otosclerosis. *J Laryngol Otol.* 1979; 93 (7):697-702.
- 30 Pedersen U., Elbrond O. Surgical findings and results of stapedectomy in patients with osteogenesis imperfecta. *J Laryngol Otol.* 1979; 93 (12):1229-33.
- 31 Cheung M.S., Glorieux F.H. Osteogenesis Imperfecta: update on presentation and management. *Rev Endocr Metab Disord.* 2008; 9 (2):153-60.
- 32 Roughley P.J., Rauch F., Glorieux F.H. Osteogenesis imperfecta--clinical and molecular diversity. *Eur Cell Mater.* 2003; 5:41-7; discussion 7.
- 33 van Dijk F.S., Nesbitt I.M., Nikkels P.G., Dalton A., Bongers E.M., van de Kamp J.M., et al. CRTAP mutations in lethal and severe osteogenesis imperfecta: the importance of combining biochemical and molecular genetic analysis. *Eur J Hum Genet.* 2009; 17 (12):1560-9.

- 34 Becker J., Semler O., Gilissen C., Li Y., Bolz H.J., Giunta C., et al. Exome sequencing identifies truncating mutations in human SERPINF1 in autosomal-recessive osteogenesis imperfecta. *Am J Hum Genet.* 2011; 88 (3):362-71.
- 35 Jensen B.L., Lund A.M. Osteogenesis imperfecta: clinical, cephalometric, and biochemical investigations of OI types I, III, and IV. *J Craniofac Genet Dev Biol.* 1997; 17 (3):121-32.
- 36 Steiner R.D., Pepin M.G., Byers P.H. Osteogenesis Imperfecta. In: Pagon R.A., Bird T.D., Dolan C.R., Stephens K., Adam M.P., editors. *GeneReviews.* Seattle (WA)1993.
- 37 Byers P.H., Steiner R.D. Osteogenesis Imperfecta. *Annu Rev Med.* 1992; 43:269-82.
- 38 Loja D., Vilca M., Avilés R. Síndrome de Escleras Azules. *Anales de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos.* 2002; 63 (3):233-40.
- 39 Rushton M.A. Anomalies of human dentine. *Ann R Coll Surg Engl.* 1955; 16 (2):94-117.
- 40 Sunderland E.P., Smith C.J. The teeth in osteogenesis and dentinogenesis imperfecta. *Br Dent J.* 1980; 149 (10):287-9.
- 41 Shields E.D., Bixler D., el-Kafrawy A.M. A proposed classification for heritable human dentine defects with a description of a new entity. *Arch Oral Biol.* 1973; 18 (4):543-53.
- 42 Levin L.S. The dentition in the osteogenesis imperfecta syndromes. *Clin Orthop Relat Res.* 1981; (159):64-74.

- 43 Malmgren B., Lindskog S. Assessment of dysplastic dentin in osteogenesis imperfecta and dentinogenesis imperfecta. *Acta Odontol Scand.* 2003; 61 (2):72-80.
- 44 Schwartz S., Tsipouras P. Oral findings in osteogenesis imperfecta. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1984; 57 (2):161-7.
- 45 O'Connell A.C., Marini J.C. Evaluation of oral problems in an osteogenesis imperfecta population. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1999; 87 (2):189-96.
- 46 MacDougall M., Dong J., Acevedo A.C. Molecular basis of human dentin diseases. *Am J Med Genet A.* 2006; 140 (23):2536-46.
- 47 Waltimo J., Ojanotko-Harri A., Lukinmaa P.L. Mild forms of dentinogenesis imperfecta in association with osteogenesis imperfecta as characterized by light and transmission electron microscopy. *J Oral Pathol Med.* 1996; 25 (5):256-64.
- 48 Witkop C.J., Jr. Hereditary defects of dentin. *Dent Clin North Am.* 1975; 19 (1):25-45.
- 49 Lukinmaa P.L., Ranta H., Ranta K., Kaitila I. Dental findings in osteogenesis imperfecta: I. Occurrence and expression of type I dentinogenesis imperfecta. *J Craniofac Genet Dev Biol.* 1987; 7 (2):115-25.
- 50 Malmgren B., Norgren S. Dental aberrations in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *Acta Odontol Scand.* 2002; 60 (2):65-71.
- 51 Waltimo J., Ranta H., Lukinmaa P.L. Ultrastructure of dentin matrix in heritable dentin defects. *Scanning Microsc.* 1995; 9 (1):185-97; discussion 97-8.
- 52 Ben Amor I.M., Glorieux F.H., Rauch F. Genotype-phenotype correlations in autosomal dominant osteogenesis imperfecta. *J Osteoporos.* 2011; 2011:540178.

53 Pallos D., Hart P.S., Cortelli J.R., Vian S., Wright J.T., Korkko J., et al. Novel COL1A1 mutation (G559C) [correction of G599C] associated with mild osteogenesis imperfecta and dentinogenesis imperfecta. *Arch Oral Biol.* 2001; 46 (5):459-70.

54 Lindau B.M., Dietz W., Hoyer I., Lundgren T., Storhaug K., Noren J.G. Morphology of dental enamel and dentine-enamel junction in osteogenesis imperfecta. *Int J Paediatr Dent.* 1999; 9 (1):13-21.

55 Rosen A., Modig M., Larson O. Orthognathic bimaxillary surgery in two patients with osteogenesis imperfecta and a review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2011; 40 (8):866-73.

56 Tashima H., Wattanawong K., Ho C.T., Wen-Ching-Ko E., Nguyen A., Lo L.J. Orthognathic surgery considerations for patients with undiagnosed type I osteogenesis imperfecta. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011; 69 (8):2233-41.

57 Cundy T. Recent advances in osteogenesis imperfecta. *Calcif Tissue Int.* 2012; 90 (6):439-49.

58 Millington-Ward S., McMahon H.P., Farrar G.J. Emerging therapeutic approaches for osteogenesis imperfecta. *Trends Mol Med.* 2005; 11 (6):299-305.

59 Luder H.U., van Waes H., Raghunath M., Steinmann B. Mild dental findings associated with severe osteogenesis imperfecta due to a point mutation in the alpha 2(I) collagen gene demonstrate different expression of the genetic defect in bone and teeth. *J Craniofac Genet Dev Biol.* 1996; 16 (3):156-63.

60 Dalgleish R. The human type I collagen mutation database. *Nucleic Acids Res.* 1997; 25 (1):181-7.

61 Cohn D.H., Byers P.H. Clinical screening for collagen defects in connective tissue diseases. *Clin Perinatol.* 1990; 17 (4):793-809.

62 Forlino A., Marini J.C. Osteogenesis imperfecta: prospects for molecular therapeutics. *Mol Genet Metab.* 2000; 71 (1-2):225-32.

63 Rauch F., Lalic L., Roughley P., Glorieux F.H. Genotype-phenotype correlations in nonlethal osteogenesis imperfecta caused by mutations in the helical domain of collagen type I. *Eur J Hum Genet.* 2010; 18 (6):642-7.

64 Morello R., Bertin T.K., Chen Y., Hicks J., Tonachini L., Monticone M., et al. CRTAP is required for prolyl 3- hydroxylation and mutations cause recessive osteogenesis imperfecta. *Cell.* 2006; 127 (2):291-304.

65 Barnes A.M., Chang W., Morello R., Cabral W.A., Weis M., Eyre D.R., et al. Deficiency of cartilage-associated protein in recessive lethal osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med.* 2006; 355 (26):2757-64.

66 van Dijk F.S., Byers P.H., Dagleish R., Malfait F., Maugeri A., Rohrbach M., et al. EMQN best practice guidelines for the laboratory diagnosis of osteogenesis imperfecta. *Eur J Hum Genet.* 2012; 20 (1):11-9.

67 Byers P.H., Wallis G.A., Willing M.C. Osteogenesis imperfecta: translation of mutation to phenotype. *J Med Genet.* 1991; 28 (7):433-42.

68 Glorieux F.H., Bishop N.J., Plotkin H., Chabot G., Lanoue G., Travers R. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med.* 1998; 339 (14):947-52.

69 Marlowe A., Pepin M.G., Byers P.H. Testing for osteogenesis imperfecta in cases of suspected non-accidental injury. *J Med Genet.* 2002; 39 (6):382-6.

70 Cremin B., Goodman H., Spranger J., Beighton P. Wormian bones in osteogenesis imperfecta and other disorders. *Skeletal Radiol.* 1982; 8 (1):35-8.

71 Saúde/MS. Saúde/SAS. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da Osteogênese Imperfeita. 2010. Portaria SAS/MS n. 714 de 17 de dezembro de 2010. 11p.

72 Korkko J., Ala-Kokko L., De Paepe A., Nuytinck L., Earley J., Prockop D.J. Analysis of the COL1A1 and COL1A2 genes by PCR amplification and scanning by conformation-sensitive gel electrophoresis identifies only COL1A1 mutations in 15 patients with osteogenesis imperfecta type I: identification of common sequences of null-allele mutations. *Am J Hum Genet.* 1998; 62 (1):98-110.

73 Cole W.G. The Nicholas Andry Award-1996. The molecular pathology of osteogenesis imperfecta. *Clin Orthop Relat Res.* 1997; (343):235-48.

74 King J.D., Bobechko W.P. Osteogenesis Imperfecta: an orthopaedic description and surgical review *The Journal of Bone and Joint Surgery.* 1971; 53B (1):72-89.

75 Glorieux F.H. Bisphosphonate therapy for severe osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000; 13 Suppl 2:989-92.

76 Glorieux F.H. The use of bisphosphonates in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001; 14 Suppl 6:1491-5.

77 Homan E.P., Rauch F., Grafe I., Lietman C., Doll J.A., Dawson B., et al. Mutations in SERPINF1 cause osteogenesis imperfecta type VI. *J Bone Miner Res.* 2011; 26 (12):2798-803.

78 Land C., Rauch F., Travers R., Glorieux F.H. Osteogenesis imperfecta type VI in childhood and adolescence: effects of cyclical intravenous pamidronate treatment. *Bone.* 2007; 40 (3):638-44.

79 Cheung M.S., Glorieux F.H., Rauch F. Intravenous pamidronate in osteogenesis imperfecta type VII. *Calcif Tissue Int.* 2009; 84 (3):203-9.

80 Devogelaer J.P. Long-lasting effect of pamidronate on bone metabolism in osteoporosis after stopping therapy. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2000; 1 (2):149-51.

81 Alharbi M., Pinto G., Finidori G., Souberbielle J.C., Guillou F., Gaubicher S., et al. Pamidronate treatment of children with moderate-to-severe osteogenesis imperfecta: a note of caution. *Horm Res.* 2009; 71 (1):38-44.

82 Hughes D.E., Wright K.R., Uy H.L., Sasaki A., Yoneda T., Roodman G.D., et al. Bisphosphonates promote apoptosis in murine osteoclasts in vitro and in vivo. *J Bone Miner Res.* 1995; 10 (10):1478-87.

83 Ziebart T., Pabst A., Klein M.O., Kammerer P., Gauss L., Brullmann D., et al. Bisphosphonates: restrictions for vasculogenesis and angiogenesis: inhibition of cell function of endothelial progenitor cells and mature endothelial cells in vitro. *Clin Oral Investig.* 2011; 15 (1):105-11.

84 Lindsay R. Modeling the benefits of pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *J Clin Invest.* 2002; 110 (9):1239-41.

85 Rauch F., Glorieux F.H. Treatment of children with osteogenesis imperfecta. *Curr Osteoporos Rep.* 2006; 4 (4):159-64.

86 Rauch F., Glorieux F.H. Bisphosphonate treatment in osteogenesis imperfecta: which drug, for whom, for how long? *Ann Med.* 2005; 37 (4):295-302.

87 Rauch F., Munns C., Land C., Glorieux F.H. Pamidronate in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: effect of treatment discontinuation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91 (4):1268-74.

88 Landsmeer-Beker E.A., Massa G.G., Maaswinkel-Mooy P.D., van de Kamp J.J., Papapoulos S.E. Treatment of osteogenesis imperfecta with the bisphosphonate

olpadronate (dimethylaminohydroxypropylidene bisphosphonate). *Eur J Pediatr.* 1997; 156 (10):792-4.

89 Plotkin H., Rauch F., Zeitlin L., Munns C., Travers R., Glorieux F.H. Effect of pamidronate treatment in children with polyostotic fibrous dysplasia of bone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88 (10):4569-75.

90 Land C., Rauch F., Glorieux F.H. Cyclical intravenous pamidronate treatment affects metaphyseal modeling in growing patients with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res.* 2006; 21 (3):374-9.

91 Land C., Rauch F., Montpetit K., Ruck-Gibis J., Glorieux F.H. Effect of intravenous pamidronate therapy on functional abilities and level of ambulation in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr.* 2006; 148 (4):456-60.

92 Bachrach S.J., Kecskemethy H.H., Harcke H.T., Lark R.K., Miller F., Henderson R.C. Pamidronate treatment and posttreatment bone density in children with spastic quadriplegic cerebral palsy. *J Clin Densitom.* 2006; 9 (2):167-74.

93 Plotkin H. Syndromes with congenital brittle bones. *BMC Pediatr.* 2004; 4:16.

94 DiMeglio L.A., Peacock M. Two-year clinical trial of oral alendronate versus intravenous pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res.* 2006; 21 (1):132-40.

95 Schwartz S., Joseph C., Iera D., Vu D.D. Bisphosphonates, osteonecrosis, osteogenesis imperfecta and dental extractions: a case series. *J Can Dent Assoc.* 2008; 74 (6):537-42.

96 Malmgren B., Astrom E., Soderhall S. No osteonecrosis in jaws of young patients with osteogenesis imperfecta treated with bisphosphonates. *J Oral Pathol Med.* 2008; 37 (4):196-200.

97 Maines E., Monti E., Doro F., Morandi G., Cavarzere P., Antoniazzi F. Children and adolescents treated with neridronate for osteogenesis imperfecta show no evidence of any osteonecrosis of the jaw. *J Bone Miner Metab.* 2012; 30 (4):434-8.

98 Abtahi J., Agholme F., Sandberg O., Aspenberg P. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw in a rat model arises first after the bone has become exposed. No primary necrosis in unexposed bone. *J Oral Pathol Med.* 2012; 41 (6):494-9.

99 Durie B.G., Katz M., Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med.* 2005; 353 (1):99-102; discussion 99-.

100 Lopez-Arcas J.M., Chamorro M., Del Castillo J.L., Cebrian J.L., Palacios E., Burgueno M. Osteogenesis imperfecta and orthognathic surgery: case report and literature review. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009; 67 (5):1128-32.

101 Wise G.E. Cellular and molecular basis of tooth eruption. *Orthod Craniofac Res.* 2009; 12 (2):67-73.

102 Lewis A.G., Jr., Lasche E.M., Armstrong A.L., Dunbar F.P. A clinical study of the chronic lung disease due to nonphotochromogenic acid-fast bacilli. *Ann Intern Med.* 1960; 53:273-85.

103 Demirjian A., Goldstein H., Tanner J.M. A new system of dental age assessment. *Hum Biol.* 1973; 45 (2):211-27.

104 Willems G., Van Olmen A., Spiessens B., Carels C. Dental age estimation in Belgian children: Demirjian's technique revisited. *J Forensic Sci.* 2001; 46 (4):893-5.

105 Chaillet N., Nystrom M., Demirjian A. Comparison of dental maturity in children of different ethnic origins: international maturity curves for clinicians. *J Forensic Sci.* 2005; 50 (5):1164-74.

- 106 Liversidge H.M. Dental maturation of 18th and 19th century British children using Demirjian's method. *Int J Paediatr Dent.* 1999; 9 (2):111-5.
- 107 Lee S.E., Lee S.H., Lee J.Y., Park H.K., Kim Y.K. Age estimation of Korean children based on dental maturity. *Forensic Sci Int.* 2008; 178 (2-3):125-31.
- 108 Kirzioglu Z., Ceyhan D. Accuracy of different dental age estimation methods on Turkish children. *Forensic Sci Int.* 2012; 216 (1-3):61-7.
- 109 Koshy S., Tandon S. Dental age assessment: the applicability of Demirjian's method in south Indian children. *Forensic Sci Int.* 1998; 94 (1-2):73-85.
- 110 Leurs I.H., Wattel E., Aartman I.H., Eddy E., Prah-Andersen B. Dental age in Dutch children. *Eur J Orthod.* 2005; 27 (3):309-14.
- 111 Mani S.A., Naing L., John J., Samsudin A.R. Comparison of two methods of dental age estimation in 7-15-year-old Malays. *Int J Paediatr Dent.* 2008; 18 (5):380-8.
- 112 Tunc E.S., Koyuturk A.E. Dental age assessment using Demirjian's method on northern Turkish children. *Forensic Sci Int.* 2008; 175 (1):23-6.
- 113 Liversidge H.M., Speechly T., Hector M.P. Dental maturation in British children: are Demirjian's standards applicable? *Int J Paediatr Dent.* 1999; 9 (4):263-9.
- 114 Eid R.M., Simi R., Friggi M.N., Fisberg M. Assessment of dental maturity of Brazilian children aged 6 to 14 years using Demirjian's method. *Int J Paediatr Dent.* 2002; 12 (6):423-8.
- 115 Maia M.C., Martins Mda G., Germano F.A., Brandao Neto J., da Silva C.A. Demirjian's system for estimating the dental age of northeastern Brazilian children. *Forensic Sci Int.* 2010; 200 (1-3):177 e1-4.

116 Al-Emran S. Dental age assessment of 8.5 to 17 Year-old Saudi children using Demirjian's method. *J Contemp Dent Pract.* 2008; 9 (3):64-71.

117 Houston W.J.B. The analysis of erros in orthodontic measurements. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics.* 1983; 83 (5):382-90.

118 Landis J.R., Koch G.G. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics.* 1977; 33 (1):159-74.

119 Pinto J.S., Lopes J.M., Oliveira J.V., Amaro J.P., Costa L.D. Métodos para Estimção de Reprodutividade de Medidas. Porto2012 [cited 2012 Jun 15]; Faculdade de Medicina do Porto:[Web Page]. Available from: <http://users.med.up.pt/joakim/intromed/coeficientecorrelacaointraclasse.htm>.

120 Santos C. Estatística Descritiva: Manual de auto-aprendizagem. 2, editor. Lisboa: Sílabo; 2007.

121 Altman D.G., Bland J.M. Measurement in Medicine: the analysis of method comparison studies. *The Statistician.* 1983; 32:307-17.

122 Oliveira E.A. Manifestações Bucais na Osteogênese Imperfeita: Avaliação Clínica em Pacientes no Hospital Universitário de Brasília [Dissertação]. Brasília: Universidade de Brasília; 2006.

123 Schour I., Massler M. The development of the human dentition. *J Am Dent Assoc.* 1941; 28:1153-60.

124 Huber M.A. Osteogenesis imperfecta. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007; 103 (3):314-20.

125 Lund A.M., Jensen B.L., Nielsen L.A., Skovby F. Dental manifestations of osteogenesis imperfecta and abnormalities of collagen I metabolism. *J Craniofac Genet Dev Biol.* 1998; 18 (1):30-7.

126 Lukinmaa P.L., Ranta H., Ranta K., Kaitila I., Hietanen J. Dental findings in osteogenesis imperfecta: II. Dysplastic and other developmental defects. *J Craniofac Genet Dev Biol.* 1987; 7 (2):127-35.

127 Lindau B., Dietz W., Lundgren T., Storhaug K., Noren J.G. Discrimination of morphological findings in dentine from osteogenesis imperfecta patients using combinations of polarized light microscopy, microradiography and scanning electron microscopy. *Int J Paediatr Dent.* 1999; 9 (4):253-61.

128 Pindborg J.J. Dental aspects of osteogenesis imperfecta. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1947; 24 (1):47-58.

129 Wise G.E., King G.J. Mechanisms of tooth eruption and orthodontic tooth movement. *J Dent Res.* 2008; 87 (5):414-34.

130 Yao S., Pan F., Prpic V., Wise G.E. Differentiation of stem cells in the dental follicle. *J Dent Res.* 2008; 87 (8):767-71.

131 Suri L., Gagari E., Vastardis H. Delayed tooth eruption: pathogenesis, diagnosis, and treatment. A literature review. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2004; 126 (4):432-45.

132 Wise G.E., Ding D., Yao S. Regulation of secretion of osteoprotegerin in rat dental follicle cells. *Eur J Oral Sci.* 2004; 112 (5):439-44.

133 Schour I., Hoffman M.M., Smith M.C. Changes in the incisor teeth of albino rats with vitamin a deficiency and the effects of replacement therapy. *Am J Pathol.* 1941; 17 (4):529-62 10.

- 134 Hagg U., Matsson L. Dental maturity as an indicator of chronological age: the accuracy and precision of three methods. *Eur J Orthod.* 1985; 7 (1):25-34.
- 135 Nolla C.M. The Development of the Permanent Teeth. *J Dent Child.* 1960; 27:254-66.
- 136 Marks S.C., Jr., Schroeder H.E. Tooth eruption: theories and facts. *Anat Rec.* 1996; 245 (2):374-93.
- 137 Wise G.E., Frazier-Bowers S., D'Souza R.N. Cellular, molecular, and genetic determinants of tooth eruption. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2002; 13 (4):323-34.
- 138 Feijoo G., Barberia E., De Nova J., Prieto J.L. Permanent teeth development in a Spanish sample. Application to dental age estimation. *Forensic Sci Int.* 2012; 214 (1-3):213 e1-6.
- 139 Fanning E.A. Effect of Extraction of Deciduous Molars on the Formation and Eruption of Their Successors. *Angle Orthod.* 1962; 32 (1):44-53.
- 140 Kjellberg H., Beiring M., Albertsson Wikland K. Craniofacial morphology, dental occlusion, tooth eruption, and dental maturity in boys of short stature with or without growth hormone deficiency. *Eur J Oral Sci.* 2000; 108 (5):359-67.
- 141 Bergman A., Kjellberg H., Dahlgren J. Craniofacial morphology and dental age in children with Silver-Russell syndrome. *Orthod Craniofac Res.* 2003; 6 (1):54-62.
- 142 Maber M., Liversidge H.M., Hector M.P. Accuracy of age estimation of radiographic methods using developing teeth. *Forensic Sci Int.* 2006; 159 Suppl 1:S68-73.

143 Nik-Hussein N.N., Kee K.M., Gan P. Validity of Demirjian and Willems methods for dental age estimation for Malaysian children aged 5-15 years old. *Forensic Sci Int.* 2011; 204 (1-3):208 e1-6.

144 Lee S.S., Kim D., Lee S., Lee U.Y., Seo J.S., Ahn Y.W., et al. Validity of Demirjian's and modified Demirjian's methods in age estimation for Korean juveniles and adolescents. *Forensic Sci Int.* 2011; 211 (1-3):41-6.

145 Honório M.O., Nascimento K.C. *Acessos venosos periféricos*. Santa Catarina: 2012; 2012 [cited 2012 16 de novembro]; Available from: http://neu.saude.sc.gov.br/arquivos/acessos_venosos_perifericos.pdf.

ANEXOS

ANEXO 1



Universidade de Brasília
Faculdade de Ciências da Saúde
Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/FS

PROCESSO DE ANÁLISE DE PROJETO DE PESQUISA

Registro do Projeto no CEP: **020/05**

Título do Projeto: “Avaliação da saúde bucal dos pacientes com osteogênese imperfeita no DF”.

Pesquisadora Responsável: Cyntia Claudino Marques de Araújo

Data de Entrada: 03/07/12

Com base na Resolução 196/96, do CNS/MS, que regulamenta a ética em pesquisa com seres humanos, o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, após análise dos aspectos éticos e do contexto técnico-científico, resolveu **APROVAR EMENDA** o projeto **020/05** com o título: “Avaliação da saúde bucal dos pacientes com osteogênese imperfeita no DF”, analisado na 6ª reunião extraordinária realizada no dia 03 de julho de 2012.

A pesquisadora responsável fica, desde já, notificada da obrigatoriedade da apresentação de um relatório semestral e relatório final sucinto e objetivo sobre o desenvolvimento do Projeto, no prazo de 1 (um) ano a contar da presente data (item VII.13 da Resolução 196/96).

Brasília, 28 de agosto de 2012.


Natán Monsore de Sá
coordenador do CEP-FS/UnB

ANEXO 2

Protocolo da infusão do Pamidronato Dissódico

As crianças que recebem esta terapia na Unidade de Endocrinologia Pediátrica do HUB são portadoras de OI tipo I, III ou IV. Estes indivíduos constituem crianças e adolescentes com fenótipo tipo I, III ou IV; com dor crônica e/ou três fraturas por ano sem trauma significativo nos últimos dois anos, incluindo vértebras, ou com deformidades dos membros com necessidade cirúrgica. Não existe duração definida para o tratamento. É sugerido que sejam tratados até que a Densidade Mineral Óssea (DMO) alcance, pelo menos, a taxa mínima de normalidade.

Utiliza-se a dose plena, 9 mg/kg/ano, nos primeiros cinco anos de tratamento e, após este, período preconiza-se diminuir para metade da dose, 4,5 mg/kg/ano. Se a criança voltar a apresentar aumento da frequência de fraturas, voltar à dose anterior. Deve-se interromper o tratamento quando o paciente apresentar quatro ou mais anos de tratamento e tiver fechado as placas de crescimento. A infusão da medicação é realizada em, aproximadamente, três horas. Deve ser manipulada em soro fisiológico 0,9% e o paciente permanece com *scalp*² salinizado durante a internação (145).

Tabela 25 - Doses do Pamidronato preconizadas no HUB

<i>Idade</i>	<i>Dose</i>	<i>Intervalo das internações</i>
< 2 anos	0,75 mg/kg/dia	2 meses
2-3 anos	1,13 mg/kg/dia	3 meses
>3 anos	1,5 mg/kg/dia	4 meses

Fonte: Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica do Hospital Universitário de Brasília

Em casos de efeitos adversos tratam-se as crianças acompanhadas da seguinte forma:

- Em casos de febre: PARACETAMOL OU DIPIRONA, em doses regulares para febre;
- Convulsão: DIAZEPAM 0,06 ml/kg, máximo de 2ml ;
- Hipocalcemia: GLUCONATO DE CÁLCIO 10% 0,06 ml/kg + 0,06 ml/kg de água destilada.

² Dispositivo endovenoso para infusão de baixos volumes e indicado para realização de medicações.

ANEXO 3

**FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGIA
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA – HUB**

**FICHA CLÍNICA
Anomalias Dentárias**

Data : _____
 N° do Prontuário: _____
 Responsável pelo exame: _____
 Hipótese Diagnóstica: _____

Identificação

Nome: _____ Sexo: _____
 Cor: _____ Nasc.: ___/___/___ Idade: _____ Local nasc.: _____ Estado civil: _____
 Atividade profissional: _____
 Pai: _____
 Mãe: _____
 Endereço residencial: _____
 Cidade: _____ CEP: _____ - _____ Telefone : _____
 Acompanhante: _____ Parentesco: _____

Anamnese

Antecedentes Pré-natais: _____

 Antecedentes Neonatais: _____

 Infância: _____

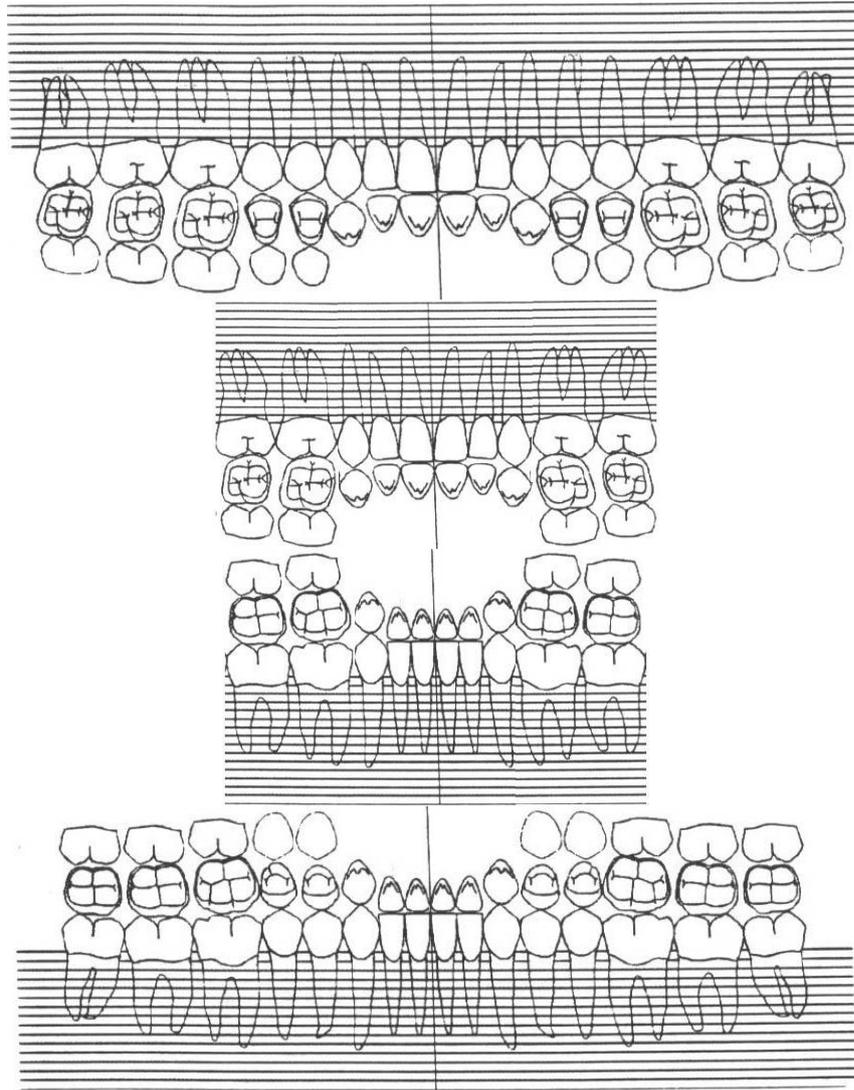
Medicamentos na infância? _____ Qual? _____ Quanto tempo? _____
 Alguém da família apresenta alguma alteração dentária semelhante? _____ Parentesco _____
 Tem alguma alteração de cabelos e unhas? _____

Hábitos de Higiene Oral e Exposição ao Flúor

Água de abastecimento: Tratada? _____
 Local de moradia de 0-6 anos _____ 6-12 anos _____
 Início da escovação: _____ Sem pasta: de ___ anos à ___ anos Com pasta: de ___ anos à ___ anos.
 Qual ? _____ Qual frequência? _____
 Ingestão de pasta? _____
 Aplicação de flúor tópico na escola/ dentista? _____
 Bochecho com flúor ? _____
 Suplementação vitamínica? _____
 Outras fontes: _____

Exame Clínico:

Fotos clínicas: _____
 Radiografias: _____
 Moldagens: _____
 Sorologias: _____
 Análise genealógica e marcadores genéticos: _____



Marque os problemas dentários de acordo com a codificação adotada:

Códigos:

X azul: dente extraído

X vermelho: dente a ser extraído

Cárie: desenho preenchido em vermelho

Mancha branca : escrever em verde MB

Alterações de cor: de acordo com a tabela Vitta

Hipoplasia: desenho da hipoplasia em preto

Opacidades:

a) Restrita: contorno do desenho em verde

b) Difusa: desenho preenchido em verde

Achados Clínicos e Radiográficos

APÊNDICES

APÊNDICE 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, _____ ou responsável pelo paciente menor de idade _____ declaro recebi o convite para participar desta pesquisa que li e entendi o presente termo de responsabilidade e:

- a) Concordo em participar da pesquisa com o objetivo de avaliar a saúde bucal dos pacientes com diagnóstico de Osteogênese Imperfeita, que é uma doença caracterizada pela fragilidade óssea e que pode afetar vários membros da família e também levar a problemas nos dentes e/ou na boca.
- b) Estou informado a que este estudo será realizado no Hospital Universitário de Brasília HUB, Universidade de Brasília e que nada terei que pagar por ele.
- c) A minha participação implicará na realização de exame odontológico da boca e dos dentes, limpeza dos dentes, radiografias panorâmicas, periapicais, telerradiografias e fotografias de dentro e fora da boca. Estes procedimentos são muito usados em Odontologia, podendo às vezes incomodar um pouco, porém com mínimo risco para a saúde.
- d) Os dentes indicados para extração ou aqueles dentes que caírem sozinhos poderão ser doados para análise em laboratório.
- e) Terei acesso aos resultados dos exames realizados.
- f) Terei assistência odontológica na Clínica de Odontologia do Hospital Universitário de Brasília, ficando, porém a meu critério a procura por outro serviço ou profissional para orientação e tratamento. Dentre os procedimentos odontológicos, poderão ser realizadas limpezas dentárias, aplicação de flúor, uso de selantes, restaurações, extrações dentárias quando indicadas, moldagens e coroas de aço.
- g) Fui esclarecido de que a recusa em participar da presente pesquisa não implicará em prejuízo presente ou futuro na prestação de assistência profissional pelas equipes médicas do Hospital Universitário de Brasília e que, mesmo após a assinatura do presente termo de consentimento, ficarei livre para abandonar a pesquisa a qualquer momento.
- h) A responsável pela pesquisa será a Dra. Cyntia Claudino Marques de Araújo, que poderá ser contactada no HUB pelo telefone 61-3448.5014 e no celular 61-8182.4727.

Brasília _____ de _____ de _____.

Paciente ou responsável

Responsável pela pesquisa

APÊNDICE 2

Estimativa da idade dentária pelo método Willems

A ID pelo método Willems (104) é apresentada na Tabela 26.

Tabela 26 - Distribuição da média da idade dentária pelo método Willems, de acordo com faixa etária e sexo

Grupo	Sexo	Idade Dentária (anos)			
		4,0-6,9	7,0-9,9	10,0-12,9	13,0-16,9
Grupo 1	Masculino	4,67	9,68	12,14	13,50
	Feminino	5,84	8,65	12,52	14,43
Grupo 2	Masculino	6,01	8,91	11,56	14,36
	Feminino	5,91	8,48	11,45	14,25

A Figura 15 abaixo mostra a acurácia da diferença entre a ID e a IC pelo método Willems, em ambos os sexos, nos dois grupos estudados.

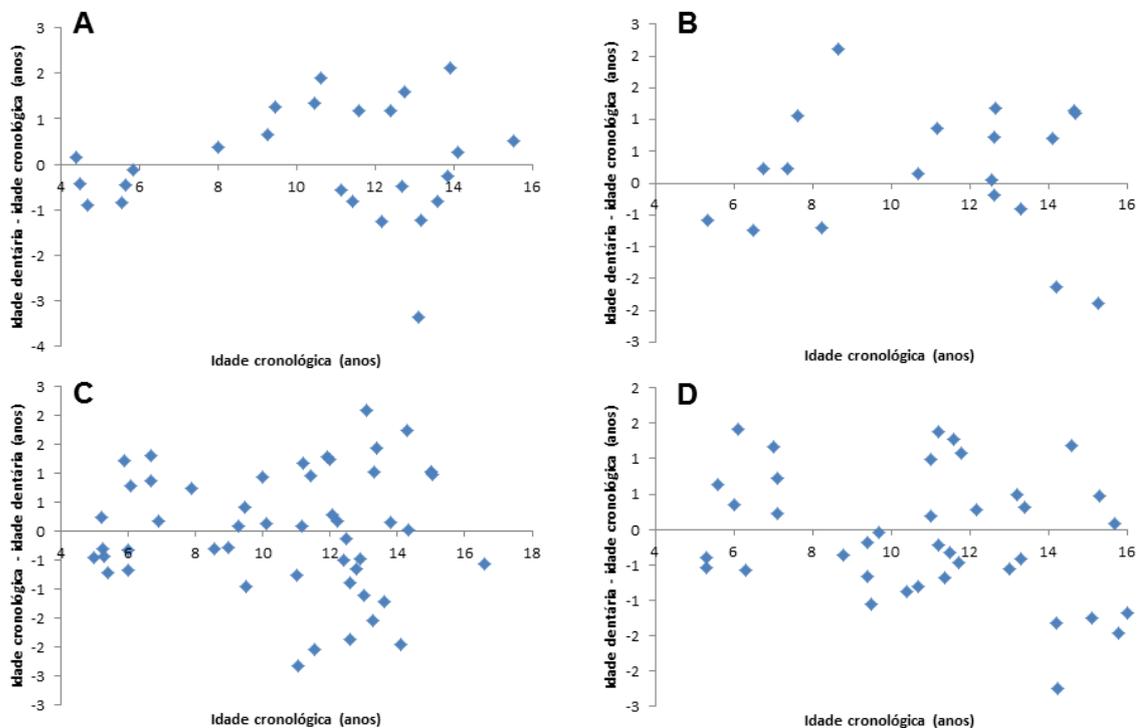


Figura 15 - Gráfico representando a acurácia da idade dentária pelo método Willems

A – Grupo 1 sexo masculino; B – Grupo 1 sexo feminino; C – Grupo 2 sexo masculino e, D – Grupo 2 sexo feminino

Estimativa da idade dentária pelo método Chaillet

A Tabela 27 apresenta a idade dentária pelo método de Chaillet.

Tabela 27 - Distribuição da média da idade dentária pelo método Chaillet, de acordo com faixa etária e sexo

Grupo	Sexo	Idade Dentária (anos)			
		4,0-6,9	7,0-9,9	10,0-12,9	13,0-16,9
Grupo 1	Masculino	4,90	9,46	12,17	13,59
	Feminino	5,88	8,63	12,02	14,30
Grupo 2	Masculino	5,91	8,85	11,42	14,38
	Feminino	5,81	8,58	11,25	13,98

A Figura 16 mostra a acurácia da diferença entre a ID e a IC pelo método de Chaillet, no sexo masculino e feminino, de ambos os grupos.

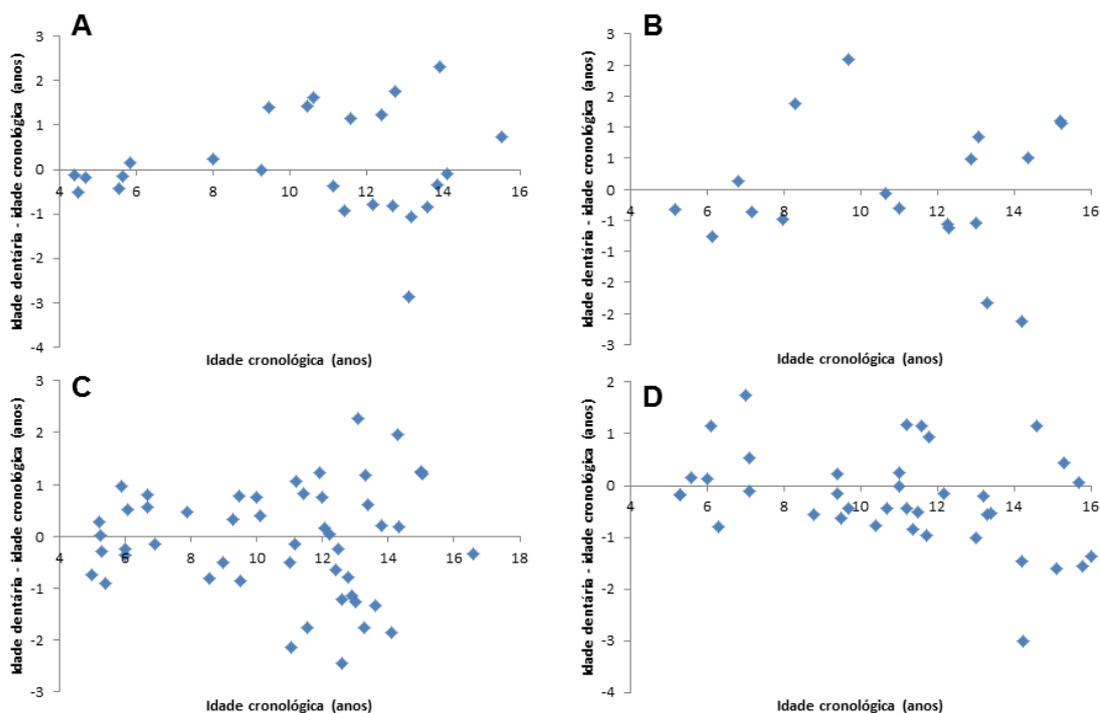


Figura 16 - Gráfico representando a acurácia da idade dentária pelo método Chaillet

A – Grupo 1 sexo masculino; B – Grupo 1 sexo feminino; C – Grupo 2 sexo masculino e D – Grupo 2 sexo feminino.

Comparação entre idade dentária e cronológica pelo método Willems

Na comparação da ID e IC, no grupo 2, a média da diferença entre a ID e a IC variou entre -0,19 e 0,22 para o sexo masculino (Tabela 28) e -0,51 e 0,15 no feminino (Tabela 29). Verificou-se que o avanço da idade dentária caracterizado pelo método Demirjian foi reduzido quando utilizado o método de Willems nas faixas etárias dos grupos avaliados.

Tabela 28 - Comparação entre média da idade dentária, pelo método Willems, e idade cronológica, no sexo masculino, do grupo 2 por faixa etária

Faixa Etária	Média±DP			IC de 95% da diferença	Valor p t	Valor p MW	
	IC	ID	Diferença				
4,0-6,9	5,87±0,65	6,01±1,24	0,15±0,74	-0,33	0,62	0,511	0,931
7,0-9,9	8,96±0,63	8,91±0,62	-0,05±0,60	-0,68	0,59	0,852	0,749
10,0-12,9	11,74±0,87	11,56±1,27	-0,19±1,12	-0,74	0,37	0,492	0,716
13,0-16,9	14,13±1,00	14,36±1,68	0,22±1,31	-0,53	0,98	0,532	0,433

Diferença=ID-IC

Tabela 29 - Comparação entre média da idade dentária, pelo método Willems, e idade cronológica, no sexo feminino, do grupo 2 por faixa etária

Faixa Etária	Média±DP			IC de 95% da diferença	Valor p t	Valor p MW	
	IC	ID	Diferença				
4,0-6,9	5,77±0,43	5,91±1,02	0,15±0,80	-0,69	0,98	0,667	0,748
7,0-9,9	8,50±1,21	8,48±0,74	-0,02±0,72	-0,62	0,58	0,936	0,752
10,0-12,9	11,30±0,49	11,45±1,12	0,15±0,84	-0,39	0,69	0,550	0,817
13,0-16,9	14,77±1,23	14,25±1,39	-0,51±0,95	-1,06	0,03	0,064	0,289

Diferença=ID-IC

A Figura 17 ilustra uma gráfico de dispersão, segundo Bland & Altman (121), no sexo masculino e feminino, no grupo 2. Semelhante ao que aconteceu neste grupo, no método Demirjian a diferença foi mais ou menos constante em todas as idades, apesar da diferença positiva ser mais frequente do que a negativa.

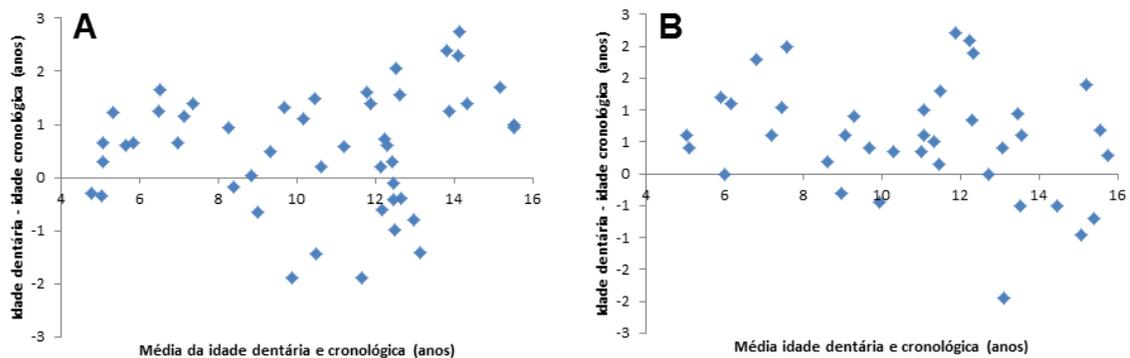


Figura 17 - Análise da reprodutibilidade relacionando a diferença e média entre idade dentária e cronológica, pelo método Willems, no grupo 2

A – Sexo masculino; B – Sexo feminino

A Tabela 30 mostra que a média da diferença da ID e da IC variou entre -0,43 e 0,76 no sexo masculino do grupo 1. Já a Tabela 31 apresenta a variação do sexo feminino entre -0,36 e 0,68, sendo menor do que as verificadas pelo método Demirjian semelhante ao encontrado no grupo de indivíduos saudáveis.

Tabela 30 - Comparação entre a média da idade dentária pelo método Willems e idade cronológica, no sexo masculino, no grupo 1 por faixa etária

Faixa Etária	Média±DP			IC de 95% da diferença	Valor p	Valor p MW	
	IC	ID	Diferença				
4,0-6,9	5,10±0,65	4,67±0,71	-0,43±0,40	-0,85	-0,00	0,049*	0,423
7,0-9,9	8,92±0,79	9,68±1,20	0,76±0,46	-0,38	1,91	0,103	0,275
10,0-12,9	11,69±0,86	12,14±1,32	0,45±1,21	-0,48	1,38	0,296	0,402
13,0-16,9	13,89±0,81	13,5±2,26	-0,39±1,7	-1,96	1,17	0,561	0,798

IC = Idade cronológica; ID = Idade dentária; Diferença= ID-IC; /C=Intervalo de confiança; DP= Desvio padrão; *p<0,05

Tabela 31 - Comparação entre a média da idade dentária pelo método Willems e idade cronológica, no sexo feminino, no grupo 1 por faixa etária

Faixa Etária	Média±DP			IC de 95% da diferença	Valor p	Valor p MW	
	IC	ID	Diferença				
4,0-6,9	6,19±0,75	5,84±1,11	-0,36±0,52	-1,66	0,94	0,359	0,827
7,0-9,9	7,97±0,58	8,65±1,51	0,68±1,20	-1,23	2,58	0,341	0,564
10,0-12,9	12,05±0,89	12,52±1,06	0,46±0,53	-0,09	1,02	0,086	0,749
13,0-16,9	14,65±0,96	14,43±1,45	-0,22±1,25	-1,37	0,94	0,662	0,949

IC = Idade cronológica; ID = Idade dentária; Diferença= ID-IC; /C=Intervalo de confiança; DP= Desvio padrão

A Figura 18 representa um gráfico de dispersão, segundo Bland & Altman (121), pelo método Willems, no sexo masculino e feminino, no grupo 1. A diferença foi mais constante no sexo masculino do que no feminino.

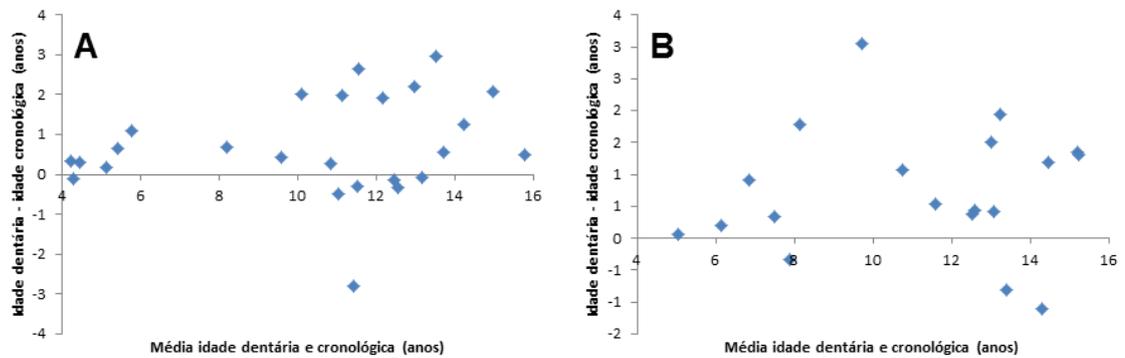


Figura 18 - Análise da reprodutibilidade relacionando a diferença e média entre idade dentária e cronológica, pelo método Willems, no grupo 1

A - Sexo masculino; B - Sexo feminino

A Tabela 32 apresenta a média da diferença da ID e da IC e, ao final, a diferença entre elas para ambos os sexos dos dois grupos. Já a Tabela 33 reporta a comparação entre a média da diferença da ID e da IC, para ambos os sexos, dos dois grupos estudados. Não foi verificada significância estatística nestes dados.

Tabela 32 - Comparação da média da idade dentária e cronológica, pelo método Willems, para ambos os grupos

Grupos		Média±DP		
		ID	IC	ID - IC
Masculino	Grupo 1	10,00±3,78	9,90±3,47	0,10±1,22
	Grupo 2	10,21±3,40	10,18±3,24	0,03±1,04
Feminino	Grupo 1	10,36±3,42	10,22±3,37	0,14±1,00
	Grupo 2	10,02±3,22	10,08±3,39	-0,06±0,87

Tabela 33 - Comparação da média da diferença entre a idade dentária estimada e cronológica, pelo método Willems nos dois grupos, de acordo com o sexo

Sexo	Média±DP			IC de 95% da diferença		Valor p	Valor p MW
	OI ^W - OI	C ^W - C	Diferença				
Masculino	0,10±1,22	0,03±1,04	0,07±0,77	-1,15	1,28	0,876	1,000
Feminino	0,14±1,00	-0,06±0,87	0,20±0,5	-0,61	1,00	0,496	0,561

OI^W= média da ID do grupo 1 pelo método Willems; OI= média da IC do grupo 1; C^W= média da ID do grupo 2 pelo método Willems; C= média da IC do grupo 2; Diferença= ID-IC; IC: Intervalo de Confiança, DP: Desvio padrão; t: teste t pareado; MW: teste Mann-Whitney

A Tabela 34 e 35 compara a média da diferença entre a ID e a IC em ambos os grupos, por faixa etária, no sexo masculino e feminino respectivamente. Contudo, não houve diferença estatisticamente significativa.

Tabela 34 - Comparação da diferença das médias da idade dentária e cronológica, no sexo masculino, por faixa etária, dos grupos 1 e 2 pelo método Willems

Faixa Etária	Média±DP			IC de 95% da diferença		Valor p t	Valor p MW
	OI ^W - OI	C ^W - C	Diferença				
4,0-6,9	-0,43±0,40	0,14±0,74	-0,57	-1,270	0,125	0,101	0,122
7,0-9,9	0,76±0,46	-0,05±0,6	0,82	-0,131	1,761	0,081	0,121
10,0-12,9	0,45±1,21	-0,19±1,12	0,64	-0,331	1,603	0,188	0,227
13,0-16,9	-0,40±1,70	0,22±1,31	-0,62	-2,017	0,777	0,365	0,455

OI^W= média da ID do grupo 1 pelo método Willems; OI= média da IC do grupo 1; C^W= média da ID do grupo 2 pelo método Willems; C= média da IC do grupo 2; Diferença= ID-IC; IC: Intervalo de Confiança, DP: Desvio padrão; t: teste t independente; MW: teste Mann-Whitney

Tabela 35 - Comparação da diferença das médias da idade dentária e cronológica, no sexo feminino, por faixa etária dos grupos 1 e 2 pelo método Willems

Faixa Etária	Média DP			IC de 95% da diferença		Valor p t	Valor p MW
	OI ^W - OI	C ^W - C	Diferença				
4,0-6,9	-0,36±0,52	0,15±0,80	-0,50	-1,723	0,716	0,362	0,154
7,0-9,9	0,67±1,20	-0,02±0,72	0,70	-0,519	1,917	0,230	0,308
10,0-12,9	0,46±0,53	0,15±0,84	0,31	-0,496	1,117	0,426	0,454
13,0-16,9	-0,22±1,25	-0,51±0,95	0,30	-0,726	1,317	0,552	0,551

OI^W= média da ID do grupo 1 pelo método Willems; OI= média da IC do grupo 1; C^W= média da ID do grupo 2 pelo método Willems; C= média da IC do grupo 2; Diferença= ID-IC; IC: Intervalo de Confiança, DP: Desvio padrão; t: teste t independente; MW: teste Mann-Whitney

Comparação entre idade dentária e cronológica pelo método Chaillet

No grupo 2, a média da diferença da entre a ID e a IC variou entre -0,33 e 0,25 no sexo masculino (Tabela 36) e -0,78 a 0,08 no feminino (Tabela 37).

Tabela 36 - Comparação entre média da idade dentária, pelo método Chaillet, e idade cronológica, no sexo masculino, do grupo 2 por faixa etária

Faixa Etária	Média±DP			IC de 95% da diferença		Valor p	Valor p MW
	IC	ID	Diferença				
4,0-6,9	5,87±0,65	5,91±1,08	0,04±0,60	-0,34	0,42	0,839	0,931
7,0-9,9	8,96±0,63	8,85±0,91	-0,10±0,71	-0,85	0,65	0,741	0,749
10,0-12,9	11,74±0,87	11,42±1,14	-0,33±1,10	-0,87	0,22	0,227	0,410
13,0-16,9	14,13±1,00	14,38±1,82	0,25±1,38	-0,55	1,05	0,508	0,519

Diferença= ID-IC

Tabela 37 - Comparação entre média da idade dentária, pelo método Chaillet, e idade cronológica, no sexo feminino, do grupo 2 por faixa etária

Faixa Etária	Média±DP			IC de 95% da diferença		Valor p	Valor p MW
	IC	ID	Diferença				
4,0-6,9	5,77±0,43	5,81±0,80	0,05±0,64	-0,62	0,72	0,860	0,748
7,0-9,9	8,50±1,21	8,58±0,90	0,08±0,78	-0,57	0,73	0,780	0,712
10,0-12,9	11,30±0,49	11,25±1,01	-0,05±0,77	-0,54	0,44	0,824	0,643
13,0-16,9	14,77±1,23	13,98±1,59	-0,78±1,02	-1,37	-0,20	0,013*	0,153

Diferença= ID-IC; *p<0,05

A Figura 19 ilustra um gráfico de dispersão, segundo Bland & Altman (121), pelo método Chaillet, no sexo masculino e feminino, no grupo 2.

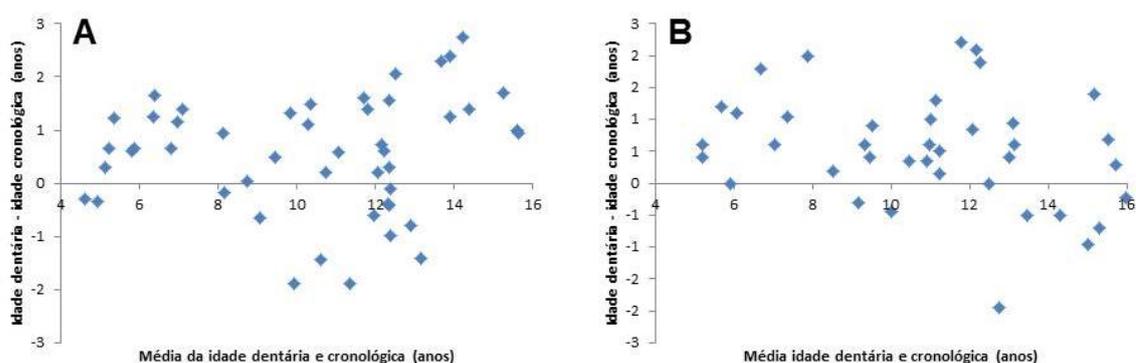


Figura 19 - Análise da reprodutibilidade relacionando a diferença e média entre idade dentária e cronológica, pelo método Chaillet, no grupo 2

A – Sexo masculino; B – Sexo feminino

Já no grupo 1, verificou-se uma variação da diferença da ID e da IC entre -0,30 e 0,54 no sexo masculino (Tabela 38) e -0,34 a 0,66 no feminino (Tabela 39).

Não houve diferença estatisticamente significativa entre ID e IC para ambos os sexos do grupo 1 por este método de avaliação.

Tabela 38 - Comparação entre a média da idade dentária, pelo método Chaillet, e idade cronológica, no sexo masculino, no grupo 1 por faixa etária

Faixa Etária	Média±DP			IC de 95% da diferença		Valor p	Valor p MW
	IC	ID	Diferença				
4,0-6,9	5,10±0,65	4,90±0,78	-0,21±0,24	-0,46	0,04	0,087	0,470
7,0-9,9	8,92±0,79	9,46±1,32	0,54±0,75	-1,33	2,41	0,337	0,827
10,0-12,9	11,69±0,86	12,17±1,30	0,48±1,17	-0,42	1,37	0,256	0,479
13,0-16,9	13,89±0,81	13,59±2,17	-0,30±1,60	-1,78	1,18	0,633	0,654

Diferença= ID-IC

Tabela 39 - Comparação entre a média da idade dentária, pelo método Chaillet, e idade cronológica, no sexo feminino, no grupo 1 por faixa etária

Faixa Etária	Média±DP			IC de 95% da diferença		Valor p	Valor p MW
	IC	ID	Diferença				
4,0-6,9	6,19±0,75	5,88±0,94	-0,32±0,45	-1,43	0,80	0,347	0,827
7,0-9,9	7,97±0,58	8,63±1,64	0,66±1,28	-1,38	2,69	0,382	0,564
10,0-12,9	12,05±0,89	12,02±1,15	-0,03±0,58	-0,64	0,58	0,899	0,873
13,0-16,9	14,65±0,96	14,30±1,52	-0,34±1,31	-1,55	0,87	0,516	0,653

Diferença= ID-IC

A Figura 20 mostra o gráfico de dispersão, segundo Bland & Altman (121), pelo método Chaillet, no sexo masculino e feminino, no grupo de crianças com OI.

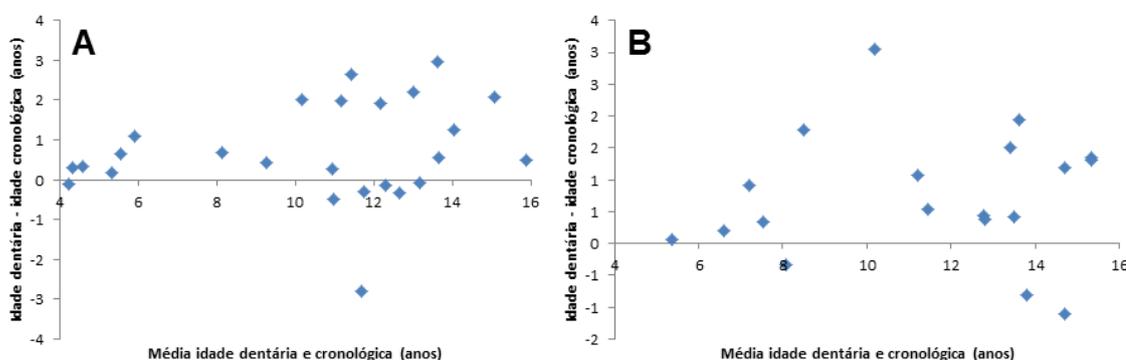


Figura 20 - Análise da reprodutibilidade relacionando a diferença e média entre idade dentária e cronológica, pelo método Chaillet, no grupo 1

A – Sexo masculino; B – Sexo feminino

A Tabela 40 mostra a diferença entre ID e IC, para ambos os sexos. A diferença entre os dois grupos para ambos os sexos foi considerada muito discreta. Na Tabela 41, apresenta-se a diferença para ambos os grupos, de acordo com o sexo. As crianças com OI apresentam ID discretamente acima das crianças saudáveis. Entretanto, não houve significância estatística entre os grupos analisados.

Tabela 40 - Comparação entre média da idade dentária e cronológica, pelo método Chaillet, para ambos os grupos

	Grupos	Média±DP		
		ID	IC	ID – IC
Masculino	Grupo 1	10,03±3,72	9,90±3,47	0,13±1,14
	Grupo 2	10,14±3,43	10,18±3,24	-0,04±1,06
Feminino	Grupo 1	10,21±3,35	10,22±3,37	-0,01±1,03
	Grupo 2	9,91±3,15	10,08±3,39	-0,18±0,91

Tabela 41 - Comparação da média da diferença entre a idade dentária estimada e cronológica, pelo método Chaillet nos dois grupos, de acordo com o sexo

Sexo	Média±DP			IC de 95% da diferença	Valor <i>p</i>	Valor <i>p</i> MW	
	OI ^C - OI	C ^C - C	Diferença				
Masculino	0,13±1,14	-0,04±1,06	0,16±0,67	-0,90	1,22	0,659	0,564
Feminino	-0,01±1,03	-0,18±0,91	0,17±0,43	-0,51	0,84	0,496	1,000

OI^C= média da ID do grupo 1 pelo método Chaillet; OI= média da IC do grupo 1; C^C= média da ID do grupo 2 pelo método Chaillet; C= média da IC do grupo 2; Diferença= ID-IC; IC: Intervalo de Confiança, DP: Desvio padrão; t: teste t pareado; MW: teste Mann-Whitney

A Tabela 42 compara a média da diferença entre ID e IC, no sexo masculino, em ambos os grupos, levando em consideração a faixa etária. Porém, não houve significância estatística. A Tabela 43 faz a mesma análise para o sexo feminino. Não foi verificada diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Tabela 42 - Comparação da diferença das médias da idade dentária e cronológica, no sexo masculino, por faixa etária dos grupos 1 e 2 pelo método Chaillet

Faixa Etária	Média±DP			IC de 95% da diferença	Valor <i>p</i> t	Valor <i>p</i> MW	
	OI ^C - OI	C ^C - C	Diferença				
4,0-6,9	-0,21±0,24	0,03±0,60	-0,24	-0,786	0,303	0,361	0,453
7,0-9,9	0,54±0,75	-0,10±0,71	0,65	-0,565	1,862	0,247	0,439
10,0-12,9	0,48±1,17	-0,33±1,11	0,80	-0,146	1,747	0,094	0,100
13,0-16,9	-0,31±1,60	0,25±1,38	-0,56	-1,964	0,851	0,418	0,456

OI^C= média da ID do grupo 1 pelo método Chaillet; OI= média da IC do grupo 1; C^C= média da ID do grupo 2 pelo método Chaillet; C= média da IC do grupo 2; Diferença= ID-IC; IC: Intervalo de Confiança, DP: Desvio padrão; t: teste t independente; MW: teste Mann-Whitney

Tabela 43 - Comparação da diferença das médias da ID e IC, no sexo feminino, por faixa etária dos grupos 1 e 2, pelo método Chaillet

Faixa Etária	Média±DP			IC de 95% da diferença		Valor <i>p</i> t	Valor <i>p</i> MW
	OI ^C - OI	C ^C - C	Diferença				
4,0-6,9	-0,32±0,45	0,05±0,64	-0,37	-1,354	0,624	0,412	0,362
7,0-9,9	0,65±1,28	0,08±0,78	0,58	-0,733	1,885	0,350	0,497
10,0-12,9	-0,03±0,58	-0,05±0,77	0,02	-0,747	0,777	0,967	0,925
13,0-16,9	-0,34±1,31	-0,78±1,02	0,44	-0,641	1,526	0,404	0,602

OI^C= média da ID grupo 1 pelo método Chaillet; OI= média da IC grupo 1; C^C= média da ID do grupo 2 pelo método Chaillet; C= média da IC do grupo 2; Diferença= ID-IC; IC: Intervalo de Confiança, DP: Desvio padrão; t: teste t independente; MW: teste Mann-Whitney

Correlação entre idade dentária e cronológica pelos métodos Willems e Chaillet, doses e tempo de uso do Pamidronato Dissódico no grupo de crianças com OI

As Tabelas 44 e 45 mostram a avaliação das correlações entre a diferença entre a ID e a IC por faixa etária, pelos métodos Willems e Chaillet, e a quantidade de doses da medicação. O Pamidronato Dissódico administrado nas crianças com OI não mostrou forte correlação e não apresentou significância estatística em ambos os sexos.

Tabela 44 - Correlação entre a média da diferença da idade dentária estimada com a idade cronológica e quantidade de doses de pamidronato, no sexo masculino, de acordo com a faixa etária pelos métodos Willems e Chaillet

Faixa Etária	IC-ID	
	Willems	Chaillet
4,0-6,9	-0,246	-0,149
7,0-9,9	0,113	0,556
10,0-12,9	0,090	-0,057
13,0-16,9	0,442	0,333

Nota: O valor *p* não foi estatisticamente significante.

Tabela 45 - Correlação entre a média da diferença da idade dentária estimada com a idade cronológica e quantidade de doses de pamidronato, no sexo feminino, de acordo com a faixa etária pelos métodos Willems e Chaillet

Faixa Etária	IC-ID	
	Willems	Chaillet
4,0-6,9	-0,696	-0,415
7,0-9,9	0,115	0,352
10,0-12,9	0,543	0,184
13,0-16,9	0,349	0,321

Nota: O valor *p* não foi estatisticamente significante.

A Tabela 46 e 47 representam os dados da correlação entre a média da diferença da ID e IC com o tempo de uso do PAM, em ambos os sexos. Contudo, não houve significância estatística. Portanto, os resultados do presente trabalho sugerem que a quantidade de doses e o tempo de uso da medicação não interferem na maturação e desenvolvimento da dentição permanente.

Tabela 46 - Correlação entre a média da diferença da idade dentária estimada com a idade cronológica e o tempo de uso do pamidronato, no sexo masculino, de acordo com a faixa etária pelos métodos Willems e Chaillet

Faixa Etária	IC-ID	
	Willems	Chaillet
4,0-6,9	-0,299	0,000
7,0-9,9	0,673	0,937
10,0-12,9	-0,178	-0,295
13,0-16,9	0,687	0,616

Nota: O valor p não foi estatisticamente significativo.

Tabela 47 - Correlação entre a média da diferença da idade dentária estimada com a idade cronológica e o tempo de uso do pamidronato, no sexo feminino, de acordo com a faixa etária pelos métodos Willems e Chaillet

Faixa Etária	IC-ID	
	Willems	Chaillet
4,0-6,9	0,988	0,982
7,0-9,9	0,209	0,463
10,0-12,9	0,513	0,361
13,0-16,9	0,305	0,278

Nota: O valor p não foi estatisticamente significativo.

A Tabela 48 mostra a correlação entre a média da diferença da ID e IC com a quantidade de doses do PAM, levando em consideração apenas o sexo. Os resultados apresentados reportam que não houve significância estatística.

Tabela 48 - Correlação entre a média da diferença da idade dentária estimada com a idade cronológica e quantidade de doses de pamidronato de acordo com o sexo pelos métodos Willems e Chaillet

Sexo	IC-ID	
	Willems	Chaillet
Masculino	0,090	0,065
Feminino	0,266	0,240

Nota: O valor p não foi estatisticamente significativo.

Além disso, na correlação entre a diferença da ID com a IC por sexo e o tempo de uso da medicação houve uma também não houve significância estatística, como apresentado na Tabela 49. Mais uma vez, estes resultados sugerem que a medicação não interfere no desenvolvimento e maturação da dentição permanente em ambos os sexos.

Tabela 49 - Correlação entre a média da diferença da idade dentária estimada com a idade cronológica e o tempo de uso do pamidronato de acordo com o sexo pelos métodos Willems e Chaillet

Sexo	IC-ID	
	Willems	Chaillet
Masculino	0,247	0,218
Feminino	0,316	0,298

Nota: O valor p não foi estatisticamente significante.