

ANA CAROLINA ESMERALDO APOLINÁRIO

**ÍNDICES RADIOMORFOMÉTRICOS
DE MANDÍBULA E DENSIDADE MINERAL ÓSSEA
EM CRIANÇAS SAUDÁVEIS E COM DIAGNÓSTICO DE
OSTEOGÊNESE IMPERFEITA**

BRASÍLIA

2009

ANA CAROLINA ESMERALDO APOLINÁRIO

**ÍNDICES RADIOMORFOMÉTRICOS
DE MANDÍBULA E DENSIDADE MINERAL ÓSSEA
EM CRIANÇAS SAUDÁVEIS E COM DIAGNÓSTICO DE
OSTEOGÊNESE IMPERFEITA**

Dissertação de Mestrado apresentada ao programa de pós-graduação em Ciências da Saúde, da Universidade de Brasília, como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Lilian Marly de Paula

BRASÍLIA

2009

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho, assim como tudo o mais na minha vida, às pessoas que mais amo:

Meus pais, Lúcia e Apolinário, pelo incentivo e paciência de sempre, pilares de caráter, dedicação e força, exemplos diários de que se colhe o que se cultiva.

Meus filhos, Lucas, Ana Gabriela e Arthur, motivos da busca incansável pelo crescimento espiritual e pela sabedoria, para que eles possam crescer em um ambiente de muita luz e tornarem-se pessoas criadoras de um mundo melhor.

E, especialmente, ao meu amado marido, Marcus Vinícius, amigo, parceiro de dança e de francês, que está sempre ao meu lado nessa caminhada, me estimulando a continuar quando desanimo, e diminuindo o ritmo quando acelero demais. Sua presença me traz equilíbrio e muita felicidade!

AGRADECIMENTOS

Às Professoras Dr^a. Ana Patrícia e Dr^a. Lilian Marly de Paula, chefas queridas, pela orientação, ensinamentos e análise criteriosa do meu trabalho. É estimulante trabalhar ao lado de pessoas que praticam a ciência com cuidado e amor.

Aos amigos e salvadores da pátria, André Ferreira Leite e Paulo Figueiredo, obrigada pela paciência, por terem aberto as portas da Radioclinic, por compartilharem seu conhecimento e bom humor diário e pela mensuração de todos aqueles índices radiomorfométricos!

Ao querido amigo An Tien Li, obrigada pelo socorro em casos urgentes, como o empréstimo de um paquímetro digital, livros e programas de estatística e cobertura de aulas na especialização. Mas, principalmente, pela amizade, carinho, e presença inspiradora!

Ao Dr. Luiz Cláudio Castro, com quem aprendi muito sobre metabolismo ósseo, mas principalmente sobre respeito e amor no trato com as crianças. Sua presença, paciência e conhecimento foram fundamentais durante todo esse tempo. Também à Dr^a. Marília Gabriela Rorato, pela grande ajuda com as crianças da Osteogênese e pela disposição sempre acompanhada de um sorriso.

À Nirene Silva, técnica da densitometria do Hospital Universitário de Brasília, que atendia sempre com bom humor e paciência as crianças que participaram desse trabalho.

Aos funcionários do HUB, especialmente Alessandro, Daniel e Teresa, técnicos da Radiologia, que receberam a mim e às crianças, semanalmente, com carinho e atenção para a realização das radiografias.

Aos amigos do mestrado e da Clínica de Anomalias do Desenvolvimento Dentário, especialmente à Dr^a. Érika Oliveira, por compartilhar a experiência no tratamento das crianças com Osteogênese Imperfeita.

Aos meus pais, por terem sido mais que avós e terem cuidado das crianças para que eu pudesse escrever.

À minhas queridas madrinha, Maria Margarida, e prima, Maria Luíza Cartaxo, pelo apoio e por me emprestarem as crianças!

Às minhas amigas-irmãs-sócias Camilla Apolinário e Rogéria Toscano, pelo companheirismo, incentivo, compreensão e administração da Alcance Odontologia & Terapias Integradas.

À Rosane Fragoso Silva, querida amiga e sogra, pelo incentivo e exemplo de garra e determinação.

Aos amigos que dia a dia inspiram, incentivam e trazem boas risadas à minha vida!

Aos meus clientes, pela compreensão e paciência com tantas ausências.

Às minhas queridas funcionárias, Gicélia, Magnólia, Marily, Valquíria e Nadielle, presenças fundamentais para que eu pudesse concluir esse trabalho. Muito obrigada por serem tão amigas e cuidarem tão bem de mim!

A todas as crianças que participaram dessa pesquisa e a seus pais, que depositaram confiança no meu trabalho.

Ao meu querido marido, Marcus Vinícius Martins, pela presença, ajuda com as crianças e com a casa, revisão de texto e pelo café com chocolate no meio da tarde.

A Deus, que está em tudo e em todos, tornando possível nossa caminhada em busca de um mundo feliz e justo.

*“Existem apenas duas maneiras de ver a vida.
Uma, é pensar que não existem milagres;
a outra, é que tudo é um milagre.”*

(Albert Einstein)

RESUMO

A aquisição de massa óssea das crianças é um determinante fundamental na prevenção de fraturas e osteoporose. Vários trabalhos mostram correlações entre densidades minerais ósseas e índices radiomorfométricos de mandíbula em adultos. O objetivo desta pesquisa foi verificar se essa correlação existe também em indivíduos em crescimento. Para isso foram avaliadas as densitometrias ósseas da coluna lombar e corpo total exceto cabeça e radiografias panorâmicas de 94 crianças saudáveis - 42 meninos e 52 meninas - e 35 crianças com diagnóstico de Osteogênese Imperfeita tipos I, III e IV - 16 meninos e 19 meninas - com idades entre 5 e 18 anos. Foram testados cinco índices radiomorfométricos de mandíbula: mandibular cortical, visual, mental, antegoníaco e profundidade antegoníaca. Esse estudo mostrou correlação entre os índices visual, mental e antegoníaco com as densidades minerais ósseas e com as idades ósseas nas crianças saudáveis. Crianças com diagnóstico de Osteogênese Imperfeita apresentaram, proporcionalmente, mais corticais classificadas como C3 e finas, e em média os índices mental e antegoníaco tinham espessuras menores, mesmo nas crianças que já estavam em tratamento com o pamidronato. A maioria das crianças com diagnóstico densitométrico normal apresentava corticais classificadas como C1 e não finas.

ABSTRACT

Bone mass acquisition in childhood is an important factor in fractures and osteoporosis prevention. Many studies show correlations between bone mineral densities and mandibular radiomorphometric indices in adults. The objective of this research was to verify if such a correlation exists also in growing individuals. Spine and whole-body densitometries and panoramic radiographs of 94 healthy children - 42 boys and 52 girls - and of 35 children with diagnosis of Osteogenesis Imperfecta types I, III and IV - 16 boys and 19 girls - aged from 5 to 18 years were evaluated. Five mandibular radiomorphometric indices were tested: mandibular cortical index, visual estimation of cortical width, mental and antegonial indices and antegonial depth. This study showed correlation between visual estimation of cortical width, mental and antegonial indices with bone mineral densities and skeletal ages in healthy children. Children with diagnosis of Osteogenesis Imperfecta showed more corticals classified as C3 and thin, and mental and antegonial indices were thinner than in healthy children, even in those who were already in pamidronate treatment. Most of the children with normal densitometric diagnosis had corticals classified as C1 and not-thin.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Osso longo	25
Figura 2 -	Corte transversal de um osso longo	26
Figura 3 -	Estrutura anatômica de um osso longo	27
Figura 4 -	Ósteons	28
Figura 5 -	Anormalidades histológicas do osso em Osteogênese Imperfeita	44
Figura 6 -	Padrão de lamelação óssea visto sob luz polarizada	52
Figura 7 -	Mudanças histológicas durante o tratamento com o pamidronato	57
Figura 8 -	Modelo de como o tratamento com o pamidronato aumenta a espessura da cortical de pacientes acometidos por OI em crescimento	58
Figura 9 -	Modelo de como o pamidronato afeta o número do trabeculado	58
Figura 10 -	Índice Mandibular Cortical (adaptado de Klemetti, 1994)	78
Figura 11 -	Índice Visual (Lee & White, 2005)	79
Figura 12 -	Índice Mental – IM (adaptado de Delvin e Horner, 2002).	79
Figura 13 -	Índice Antegoníaco – IA (adaptado de Ledgerton et al, 1999).	79
Figura 14 -	Profundidade Antegoníaca – Pant (adaptado de Dutra et al, 2004).	80
Figura 15 -	Crianças saudáveis de acordo com a idade óssea	87
Figura 16 -	Crianças com Osteogênese Imperfeita de acordo com a idade óssea	87
Figura 17 -	Dispersão da estatura em relação às idades ósseas em meninos	89
Figura 18 -	Dispersão da estatura em relação às idades ósseas em meninas	89
Figura 19 -	Dispersão do peso em relação às idades ósseas em meninos	89
Figura 20 -	Dispersão do peso em relação às idades ósseas em meninas	89
Figura 21 -	Dispersão do conteúdo mineral ósseo da coluna lombar em relação às idades ósseas em meninos	90
Figura 22 -	Dispersão do conteúdo mineral ósseo da coluna lombar em relação às idades ósseas em meninas	90
Figura 23 -	Dispersão do conteúdo mineral ósseo do corpo total em relação às idades ósseas em meninos	90
Figura 24 -	Dispersão do conteúdo mineral ósseo do corpo total em relação às idades ósseas em meninas	90
Figura 25 -	Dispersão da densidade mineral óssea da coluna lombar em relação às idades ósseas em meninos.	90
Figura 26 -	Dispersão da densidade mineral óssea da coluna lombar em relação às idades ósseas em meninas.	90
Figura 27 -	Dispersão da densidade mineral óssea do corpo total em relação às idades ósseas em meninos	91

Figura 28 -	Dispersão da densidade mineral óssea do corpo total em relação às idades ósseas em meninas	91
Figura 29 -	Dispersão do índice mental em relação às estaturas em meninos.	96
Figura 30 -	Dispersão do índice mental em relação às estaturas em meninas.	96
Figura 31 -	Dispersão do índice mental em relação aos conteúdos minerais ósseos da coluna lombar em meninos	96
Figura 32 -	Dispersão do índice mental em relação aos conteúdos minerais ósseos da coluna lombar em meninas	96
Figura 33 -	Dispersão do índice mental em relação aos conteúdos minerais ósseos do corpo total em meninos	96
Figura 34 -	Dispersão do índice mental em relação aos conteúdos minerais ósseos do corpo total em meninas	96
Figura 35 -	Dispersão do índice mental em relação às densidades minerais ósseas da coluna lombar em meninos	97
Figura 36 -	Dispersão do índice mental em relação às densidades minerais ósseas da coluna lombar em meninas	97
Figura 37 -	Dispersão do índice mental em relação às densidades minerais ósseas do corpo total em meninos	97
Figura 38 -	Dispersão do índice mental em relação às densidades minerais ósseas do corpo total em meninas	97
Figura 39 -	Dispersão do índice antegoníaco em relação às estaturas em meninos	97
Figura 40 -	Dispersão do índice antegoníaco em relação às estaturas em meninas	97
Figura 41 -	Dispersão do índice antegoníaco em relação aos conteúdos minerais ósseos da coluna lombar em meninos	98
Figura 42 -	Dispersão do índice antegoníaco em relação aos conteúdos minerais ósseos da coluna lombar em meninas	98
Figura 43 -	Dispersão do índice antegoníaco em relação aos conteúdos minerais ósseos do corpo total em meninos	98
Figura 44 -	Dispersão do índice antegoníaco em relação aos conteúdos minerais ósseos do corpo total em meninas	98
Figura 45 -	Dispersão do índice mental em relação às densidades minerais ósseas da coluna lombar em meninos	98
Figura 46 -	Dispersão do índice mental em relação às densidades minerais ósseas da coluna lombar em meninas	98
Figura 47 -	Dispersão do índice mental em relação às densidades minerais ósseas do corpo total em meninos	99
Figura 48 -	Dispersão do índice mental em relação às densidades minerais ósseas do corpo total em meninas	99
Figura 49 -	Índice mandibular cortical em crianças de ambos os gêneros em relação ao tipo de Osteogênese Imperfeita	101

Figura 50 -	Índice visual em crianças de ambos os gêneros em relação ao tipo de Osteogênese Imperfeita	102
Figura 51 -	Índices mental e antegoníaco em crianças de ambos os gêneros em relação ao tipo de Osteogênese Imperfeita	102
Figura 52 -	Índice mandibular cortical em relação ao número de doses de pamidronato administradas em crianças com Osteogênese Imperfeita	103
Figura 53 -	Índice visual em relação ao número de doses de pamidronato administradas em crianças com Osteogênese Imperfeita	103
Figura 54 -	Índices mental e antegoníaco em relação ao número de doses de pamidronato administradas em crianças com Osteogênese Imperfeita	104
Figura 55 -	Índice mandibular cortical em relação ao número de doses de pamidronato administradas em meninos (A) com Osteogênese Imperfeita	105
Figura 56 -	Índice mandibular cortical em relação ao número de doses de pamidronato administradas em meninas (B) com Osteogênese Imperfeita	105
Figura 57 -	Índice visual em relação ao número de doses de pamidronato administradas em meninos com Osteogênese Imperfeita	106
Figura 58 -	Índice visual em relação ao número de doses de pamidronato administradas em meninas com Osteogênese Imperfeita.	106
Figura 59 -	Índice mandibular cortical em relação ao diagnóstico densitométrico unificado em meninos.	109
Figura 60 -	Índice mandibular cortical em relação ao diagnóstico densitométrico unificado em meninas.	109
Figura 61 -	Índice visual em relação ao diagnóstico densitométrico unificado em meninos.	109
Figura 62 -	Índice visual em relação ao diagnóstico densitométrico unificado em meninas.	109

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	- Classificação de Sillence expandida para Osteogênese Imperfeita	54
Tabela 2	- Escala de administração do pamidronato - HUB	75
Tabela 3	- Amostra de acordo com a idade cronológica e gênero	86
Tabela 4	- Diagnóstico densitométrico unificado de acordo com o gênero	88
Tabela 5	- Correlações de Pearson no grupo de meninos saudáveis com diagnóstico densitométrico normal	91
Tabela 6	- Correlações de Pearson no grupo de meninas saudáveis com diagnóstico densitométrico normal	91
Tabela 7	- Concordância intra-observador para os índices qualitativos	92
Tabela 8	- Concordância intra-observador para os índices quantitativos	92
Tabela 9	- Concordância interobservadores para os índices qualitativos	93
Tabela 10	- Concordância intra-observador para o índice mental	93
Tabela 11	- Concordância intra-observador para o índice antegoníaco	94
Tabela 12	- Concordância intra-observador para o índice profundidade antegoníaca	94
Tabela 13	- Correlações com o índice visual em crianças saudáveis com densidade mineral óssea normal	95
Tabela 14	- Correlações com os índices mental e antegoníaco em crianças saudáveis com densidade mineral óssea normal	95
Tabela 15	- Crianças com OI de acordo com tipo, gênero, diagnóstico densitométrico unificado e doses de pamidronato	100
Tabela 16	- Valores do Z-score da coluna lombar de crianças com Osteogênese Imperfeita	101
Tabela 17	- Valores do Z-score do corpo total de crianças com Osteogênese Imperfeita	101
Tabela 18	- Índice mandibular cortical para o grupo de crianças com OI em relação ao diagnóstico densitométrico unificado	104
Tabela 19	- Índice visual para o grupo de crianças com OI em relação ao diagnóstico densitométrico unificado	105
Tabela 20	- Valores do índice mental para o grupo de crianças com OI de acordo com o diagnóstico densitométrico unificado e gênero	107
Tabela 21	- Valores do índice antegoníaco para o grupo de crianças com OI de acordo com o diagnóstico densitométrico unificado e gênero	107
Tabela 22	- Valores do índice mental para o grupo de crianças com OI de acordo com o número de doses de pamidronato administradas	107
Tabela 23	- Valores do índice antegoníaco para o grupo de crianças com OI de acordo com o número de doses de pamidronato administradas	108

Tabela 24	- Amostra de acordo com o diagnóstico densitométrico unificado	108
Tabela 25	- Índice mandibular cortical de acordo com o diagnóstico densitométrico unificado em meninos e meninas	110
Tabela 26	- Índice visual de acordo com o diagnóstico densitométrico unificado em meninos e meninas	110
Tabela 27	- Média e desvio padrão dos valores encontrados para os índices mental e antegoníaco para meninos e meninas	110

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DI	-	Dentinogênese Imperfeita
OI	-	Osteogênese Imperfeita
α	-	Alfa
OIM	-	Modelo Murino de Osteogênese Imperfeita
DMO	-	Densidade Mineral Óssea
DXA	-	Densitometria óssea por dupla emissão de fótons de raios X
BMC	-	Bone Mineral Content = Conteúdo ósseo mineral
WHO	-	World Health Organization
ISCD	-	International Society of Clinical Densitometry
NIH	-	National Institute of Health
ABOI	-	Associação Brasileira de Osteogênese Imperfeita
EMP	-	Erro Padrão da Média
IMCo	-	Índice mandibular cortical
Ivisual	-	Índice visual
IM	-	Índice mental
IA	-	Índice antegoníaco
Pant	-	Profundidade antegoníaca
IMC	-	Índice de massa corpórea
CMO	-	conteúdo mineral ósseo
Kg	-	Quilograma
mm	-	Milímetro
L1	-	Primeira vértebra lombar
L4	-	Quarta vértebra lombar
HUB	-	Hospital Universitário de Brasília
s	-	segundos
mA	-	Miliamperagem
kVp	-	Pico de quilovoltagem
DP	-	Desvio-padrão
IC	-	Intervalo de confiança

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	17
2. REVISÃO DA LITERATURA	21
2.1. FUNÇÃO, COMPOSIÇÃO E ESTRUTURA DOS OSSOS	22
2.2. METABOLISMO ÓSSEO	29
2.3. DESENVOLVIMENTO ESQUELÉTICO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES	30
2.4. DENSITOMETRIA ÓSSEA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES	35
2.5. OSTEOGÊNESE IMPERFEITA	41
2.5.1. Diagnóstico e classificação da Osteogênese Imperfeita	44
2.5.1.1. <i>Osteogênese Imperfeita Tipo I</i>	46
2.5.1.2. <i>Osteogênese Imperfeita Tipo II</i>	47
2.5.1.3. <i>Osteogênese Imperfeita Tipo III</i>	48
2.5.1.4. <i>Osteogênese Imperfeita Tipo IV</i>	50
2.5.1.5. <i>Osteogênese Imperfeita Tipo V</i>	51
2.5.1.6. <i>Osteogênese Imperfeita Tipo VI</i>	51
2.5.1.7. <i>Osteogênese Imperfeita Tipo VII</i>	52
2.5.2. Tratamento com Bisfosfonatos	55
2.5.3. Densitometrias de crianças acometidas por Osteogênese Imperfeita	60
2.6. ESTUDO DA DENSIDADE MINIERAL ÓSSEA POR MEIO DE RADIOGRAFIAS PANORÂMICAS	63
3. OBJETIVOS	72
3.1. OBJETIVO GERAL	73
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	73
4. PACIENTES E MÉTODOS	74
4.1. AMOSTRA	75
4.1.1. Critérios de inclusão	76
4.1.2. Critérios de exclusão	76
4.2. PROCEDIMENTOS PARA COLETA E ANÁLISE DOS DADOS	76
4.2.1. Radiografia panorâmica	77
4.2.2. Radiografia da mão e punho	81
4.2.3. Densitometria óssea	81
4.2.4. Análise estatística	82

5. RESULTADOS	84
5.1. DISTRIBUIÇÃO DA AMOSTRA	86
5.2. AVALIAÇÃO DAS CRIANÇAS SAUDÁVEIS	88
5.2.1. Densitometria óssea	88
5.2.2. Índices Radiomorfométricos	92
5.2.2.1. <i>Concordâncias intra-observador para os índices Radiomorfométricos</i>	92
5.2.2.2. <i>Concordâncias interobservador para os índices radiomorfométricos</i>	93
5.2.2.3. <i>Correlações entre os índices radiomorfométricos em indivíduos saudáveis com densidade óssea normal</i>	94
5.2.2.4. <i>Correlações entre os índices radiomorfométricos e a densitometria óssea em indivíduos saudáveis com densidade óssea normal</i>	95
5.3. AVALIAÇÃO DAS CRIANÇAS COM OSTEOGÊNESE IMPERFEITA	99
5.4. ASSOCIAÇÃO DOS ÍNDICES RADIOMORFOMÉTRICOS COM O DIAGNÓSTICO DENSITOMÉTRICO UNIFICADO	108
6. DISCUSSÃO	111
6.1. CONCORDÂNCIAS	113
6.2. AVALIAÇÃO DAS CRIANÇAS SAUDÁVEIS	115
6.3. AVALIAÇÃO DAS CRIANÇAS COM OSTEOGÊNESE IMPERFEITA	118
6.4. ASSOCIAÇÃO DOS ÍNDICES RADIOMORFOMÉTRICOS COM O DIAGNÓSTICO DENSITOMÉTRICO	121
6.5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	123
7. CONCLUSÕES	125
REFERÊNCIAS	128
ANEXOS	135
APÊNDICES	140

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

Crescente atenção tem sido dada à formação da estrutura óssea das crianças já que a massa óssea adquirida na infância e adolescência é um determinante fundamental na prevenção da osteoporose e fraturas em adultos (Leonard & Zemel, 2004). O pico de massa óssea é atingido entre 20 e 30 anos, porém 90% deste é adquirido até os 18 anos em meninas e 20 anos em meninos, processo que ocorre ao longo do crescimento e envolve mudanças no tamanho, forma e propriedades materiais do osso (Bachrach, 2008), e que torna essa fase a mais importante para se investir na saúde óssea.

O tecido ósseo remodela-se durante a vida, adaptando suas propriedades materiais às demandas mecânicas a que é submetido. É um processo contínuo, onde há constante remoção e aposição de tecido nas superfícies ósseas. Se esse equilíbrio é perdido, com mais osso sendo reabsorvido que depositado, é desenvolvida a osteoporose, que pode ser devido a deficiências nutricionais, imobilização prolongada, doenças crônicas, medicamentos que afetam o metabolismo ósseo, ou ainda doenças genéticas, como a Osteogênese Imperfeita (Einhorn, 1996; Vondracek, 2004, Webber *et al*, 2009).

A Osteogênese Imperfeita é um distúrbio hereditário do tecido conjuntivo, caracterizado por ossos frágeis e fraturas recorrentes que podem levar a deformidades esqueléticas de severidade variada ou até mesmo à morte. Indivíduos acometidos por esta doença podem possuir outros sinais clínicos, como baixa estatura, esclera azulada, perda auditiva, escoliose e frouxidão ligamentar, alterações nos dentes e ossos da face, como dentinogênese imperfeita e más oclusões (Kim, 1992; Glorieux, 2008). Atinge em média 01 a cada 10.000 nascidos (Glorieux, 2008), e estima-se que no Brasil existam pelo menos

12.000 portadores de Osteogênese Imperfeita, segundo dados da Associação Brasileira de Osteogênese Imperfeita.

O tratamento dos pacientes portadores de Osteogênese Imperfeita é multidisciplinar e o objetivo é obter a maior mobilidade e capacidades funcionais possíveis, sendo muitas vezes associado à administração de fármacos, como o pamidronato - droga da família dos bisfosfonatos, potente agente anti-reabsortivo - para diminuir a fragilidade dos ossos.

O entendimento das mudanças em massa óssea, tamanho, geometria e propriedades materiais dos ossos na infância e adolescência é importante para a descoberta dos determinantes da fragilidade óssea, o que vem sendo estudado por meio de exames não invasivos, principalmente a densitometria óssea por dupla emissão e tomografia computadorizada (Bachrach, 2007b). Porém, segundo recomendações da ISCD (2007), somente são referidas para exames densitométricos crianças que tenham sofrido pelo menos uma fratura por trauma mínimo ou fraturas vertebrais por compressão, ou seja, já apresentando estrutura óssea comprometida.

Encontram-se na literatura atual, vários estudos em adultos que comparam resultados obtidos de densitometrias e radiografias, propondo que a osteopenia pode ser observada em radiografias panorâmicas, sendo assim um auxiliar na detecção de baixa massa óssea. Tem-se sugerido que o córtex inferior da mandíbula é um indicador da osteoporose, sendo o afinamento deste um meio de predição de baixa densidade mineral óssea (Klemetti *et al*, 1994 e 1997; White, 2002; Arkadani e Niafar, 2004; Çakur *et al*, 2008).

A identificação precoce de crianças com baixa massa óssea pode ser uma importante estratégia nos esforços preventivos ou terapêuticos para otimizar a aquisição e

conseqüentemente a força óssea (Borges & Brandão, 2006). Assim, como as radiografias panorâmicas são realizadas como rotina nos consultórios de odontologia para atendimento pediátrico e ortodôntico para o acompanhamento do desenvolvimento da dentição, poderiam ser de grande valia como auxiliar no diagnóstico de baixa massa óssea na infância, servindo como método de triagem dos casos a serem referidos para investigações mais completas a respeito da saúde óssea.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2. REVISÃO DA LITERATURA

A atenção à saúde óssea infantil tem aumentado consideravelmente nas duas últimas décadas. Isto se deve, em parte, devido ao grande custo para a saúde da osteoporose, já que uma adequada aquisição mineral óssea durante a infância é fundamental para a prevenção da osteoporose na idade adulta (Borges & Brandão, 2006; Bachrach, 2008). A osteoporose é a doença mais comum do metabolismo ósseo, sendo causa crescente de morbidade e mortalidade em idosos. É definida como uma desordem sistêmica caracterizada por baixa massa óssea e força óssea comprometida, levando ao aumento da fragilidade e, conseqüentemente, ao maior risco de fraturas (NIH, 2000; Vondracek *et al*, 2004).

Entretanto, apesar da crescente atenção dispensada à saúde dos ossos, o diagnóstico de baixa massa óssea em crianças ainda é controverso pela ausência de dados de referência adequados. Pode ser realizado clinicamente em crianças que apresentam fraturas por trauma mínimo ou fraturas vertebrais por compressão, embora os exames densitométricos sejam importantes, não podem ser a base do diagnóstico (Bachrach, 2007a). Assim, ainda se busca o melhor método, ou a melhor associação de métodos para a predição do diagnóstico de baixa massa óssea em crianças e adolescentes.

2.1. Função, composição e estrutura dos ossos

O osso é um tecido conjuntivo vital e dinâmico que expressa o equilíbrio entre suas duas principais funções: integridade mecânica, para locomoção e proteção, e participação no metabolismo associado à homeostase mineral. Além disso, constitui o maior depósito de

cálcio (aproximadamente 99% do total) e fosfato (aproximadamente 85% do total) e é sítio primários de hematopoese (Einhorn, 1996; Vondracek, 2004).

Para cumprir adequadamente essa relação entre estrutura e função, o osso está em constante processo de remodelamento, por meio da relação de equilíbrio entre suas células formadoras, os osteoblastos, e reabsortivas, os osteoclastos. Se esse equilíbrio é perdido, a consequência é uma doença: quando mais osso é reabsorvido que depositado, é desenvolvida a osteoporose, que pode ocorrer por hiperatividade dos osteoclastos, redução da atividade dos osteoblastos, ou por uma combinação de ambos (Vondracek, 2004). Entretanto, sob condições normais de homeostase óssea, as atividades remodeladoras do osso servem para remover massa óssea onde as demandas mecânicas do esqueleto são baixas e formar osso nos sítios em que as cargas mecânicas são transmitidas repetidamente. Assim, o osso é um sistema orgânico cuja habilidade para manter-se depende do processo integrado de estímulos mecânicos externos e sinais fisiológicos, bem como da tradução dessas demandas em eventos celulares e químicos (Einhorn, 1996; Vondracek, 2004).

O osso é composto por duas fases, uma orgânica e outra inorgânica. No osso maduro, de adultos, aproximadamente 70% desse tecido é mineral ou matéria inorgânica, 5 a 8% é formado por água e o restante, 22 a 25%, é matéria orgânica ou matriz extracelular. Aproximadamente 95% da fase mineral é composta por cristais de hidroxiapatita (sal insolúvel de cálcio e fósforo), mas pequenas quantidades de magnésio, sódio e bicarbonato também estão presentes; 98% da fase orgânica é composta por colágeno tipo I e várias proteínas não colagênicas, os outros 2% são compostos por células. (Einhorn, 1996; Vondracek, 2004).

A parte orgânica determina a estrutura e as propriedades mecânicas e biomecânicas do osso. Fatores de crescimento, citocinas e proteínas da matriz extracelular contribuem pouco para o volume total do osso, porém têm função primordial na sua função biológica (Marcus *et al*, 1996). A proteína estrutural mais importante do organismo, o colágeno, encontra-se em todo o osso, sendo o maior componente estrutural da matriz óssea. De solubilidade extremamente baixa, é sintetizada pelo fibroblasto e representa aproximadamente 30% da proteína total do corpo humano. Predominante em vários tecidos, como pele, tendões, osso, tecidos conectivos, dentina, esclera dos olhos, pulmões e córnea, participa na função mecânica, proporcionando força elástica e estrutura para os tecidos conectivos (Marcus *et al*, 1996). É constituído por macromoléculas complexas de diversos tipos, sendo que cada uma delas é produto de um gene diferente.

O colágeno tipo I é o mais abundante, correspondendo a quase 90% do colágeno do corpo; consiste de três cadeias polipeptídicas compostas de aproximadamente mil aminoácidos cada, construída na forma de uma tripla hélice de duas cadeias $\alpha 1$ idênticas, codificadas por um gene (COL1A1) localizado no cromossomo 17, e uma cadeia $\alpha 2$, codificadas por um gene (COL1A2) localizado no cromossomo 7, ligadas por hidrogênio. A fórmula molecular dessa cadeia pode ser representada como gli-x-y, onde x e y são freqüentemente prolina e hidroxiprolina, respectivamente. Alterações genéticas no colágeno tipo I promovem doenças cuja característica principal é o aumento da fragilidade do tecido ósseo, como a Osteogênese Imperfeita (OI).

O esqueleto é dividido em duas partes: o axial, formado pelas vértebras, costelas, pélvis e outros osso chatos como o crânio e o esterno; e o apendicular, que inclui todos os ossos longos. Por sua vez, os ossos longos são divididos em três partes: 1. epífise – porção encontrada nas duas extremidades, que se desenvolve de um centro de ossificação distinto

do resto do eixo do osso, e é separada desse por uma camada de cartilagem de crescimento (linha epifisária); 2. metáfise – zona entre a cartilagem de crescimento e a porção central do eixo do osso, região onde a remodelação acontece durante o crescimento e desenvolvimento; e 3. diáfise, parte central que abrange a maior parte do comprimento do osso longo (fig. 1). (Einhorn, 1996).

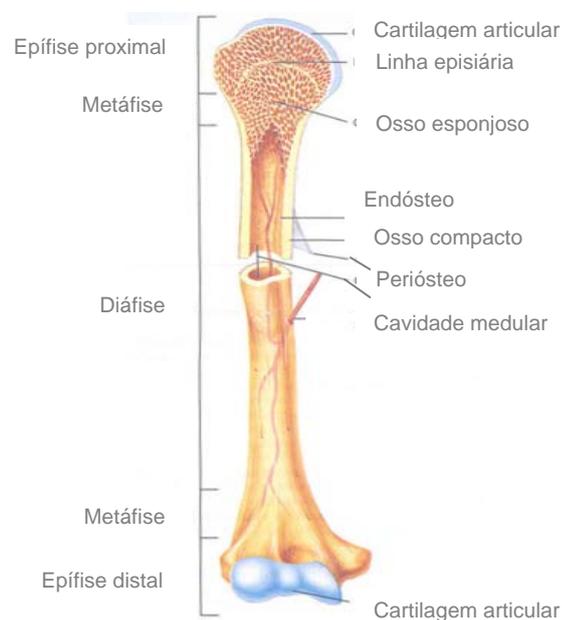


Figura 1 – Osso longo

Fonte: Avancini & Favaretto, 1997, com adaptações, em www.afh.bio.br
<http://www.auladeanatomia.com/osteologia/>

Em nível microscópico, o osso aparece como um tecido extremamente bem organizado, por onde o mineral impregna as fibras colagênicas de forma a promover as propriedades mecânicas. Há dois tipos de tecido ósseo: 1. primário ou imaturo, encontrado no embrião, em recém-nascidos, em regeneração de fraturas e em algumas regiões de metáfise do esqueleto em crescimento; também pode ser encontrado em alguns tumores

ósseos, em pacientes com Doença de Paget e Osteogênese Imperfeita; e 2. osso lamelar, mais maduro, resultante da remodelação do osso primário ou de tecido ósseo pré-existente.

O osso primário é um tecido que tem pouco cálcio, mais células por unidade de volume que o osso lamelar, e fibras colágenas alocadas caoticamente, sem um padrão uniforme de orientação. No momento do nascimento, todo osso do corpo é primário, aproximadamente um mês após, começa o desenvolvimento do osso lamelar substituindo-o. Aos quatro anos de idade, então, quase todo o osso do corpo será lamelar. No adulto, portanto, o osso primário é muito pouco encontrado, persistindo apenas próximos às suturas do crânio, nos alvéolos dentários e em alguns pontos de inserção dos tendões. Já o osso lamelar é altamente organizado no que diz respeito à orientação das fibras colágenas. Como resultado de sua orientação estrutural, exhibe propriedades anisotrópicas, isto é, o comportamento mecânico desse osso varia dependendo da orientação da força aplicada, sendo maior sua habilidade de resistir a cargas quando as forças são direcionadas paralelamente ao eixo longitudinal das fibras colágenas (Einhorn, 1996).

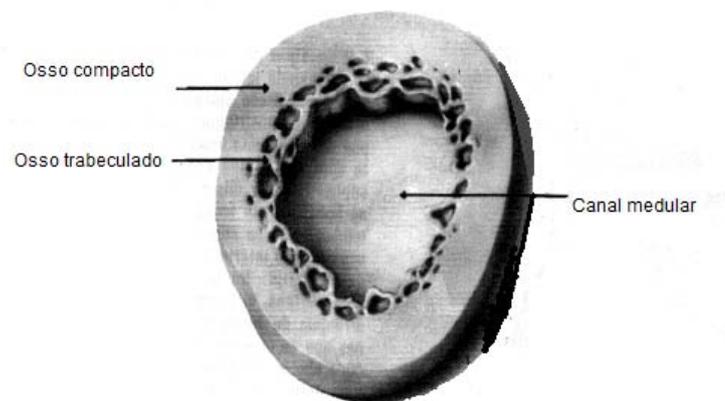


Figura 2 – Corte transversal de um osso longo
Fonte: marcelacortes.vilabol.uol.com.br/tecido_osseo.htm

Anatomicamente, o tecido ósseo é organizado em compartimentos trabecular (também chamado de reticulado ou esponjoso) e cortical (compacto ou denso) (fig. 2). Ambos apresentam os mesmos tipos de células e de substância intracelular, mudando apenas entre si a disposição de seus elementos e a quantidade de espaços medulares. O tecido ósseo esponjoso apresenta espaços medulares mais amplos, sendo formado por várias trabéculas, que dão um aspecto poroso ao tecido, possui menor peso, tem forma de grade e em seus espaços encontra-se a medula óssea. O osso cortical compõe aproximadamente 80% do tecido ósseo e forma a estrutura de proteção externa que suporta as cargas de compressão, torção e dobra, sendo encontrado no esqueleto apendicular e nos ossos longos (Vondracek, 2004).

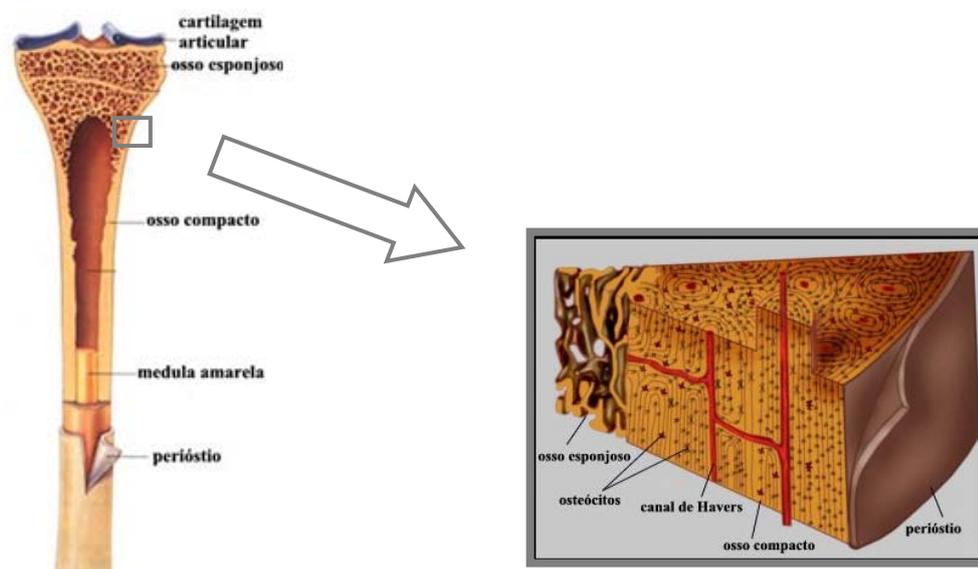


Figura 3 – Estrutura anatômica do osso longo
Fonte: www.curlygirl.no.sapo.pt

O osso longo apresenta-se como uma estrutura totalmente diferente, é sólido e arranjado como cilindros, em lamelas paralelas ou concêntricas, em torno dos vasos sanguíneos, formando os sistemas de Havers. Esse arranjo complexo de tecido ósseo ao redor dos canais vasculares, chamado ósteon (figs. 3 e 4), é usualmente orientado no longo eixo do osso e compõe a maior unidade estrutural do osso cortical. Os ósteons são conectados entre si pelos canais de Volkman, sendo estes orientados perpendicularmente àqueles (Einhorn, 1996). Por sua vez, o osso trabecular compõe os outros 20 % do tecido ósseo, é encontrado principalmente nas extremidades dos ossos longos, no interior das corticais ósseas e em ossos cúbicos como as vértebras (esqueleto axial), e suporta cargas compressivas leves. Embora a massa do osso trabecular seja consideravelmente menor que a do cortical (quatro vezes), tem área de superfície e taxa de remodelamento metabólico 5 a 10 vezes maior (Vondracek, 2004).

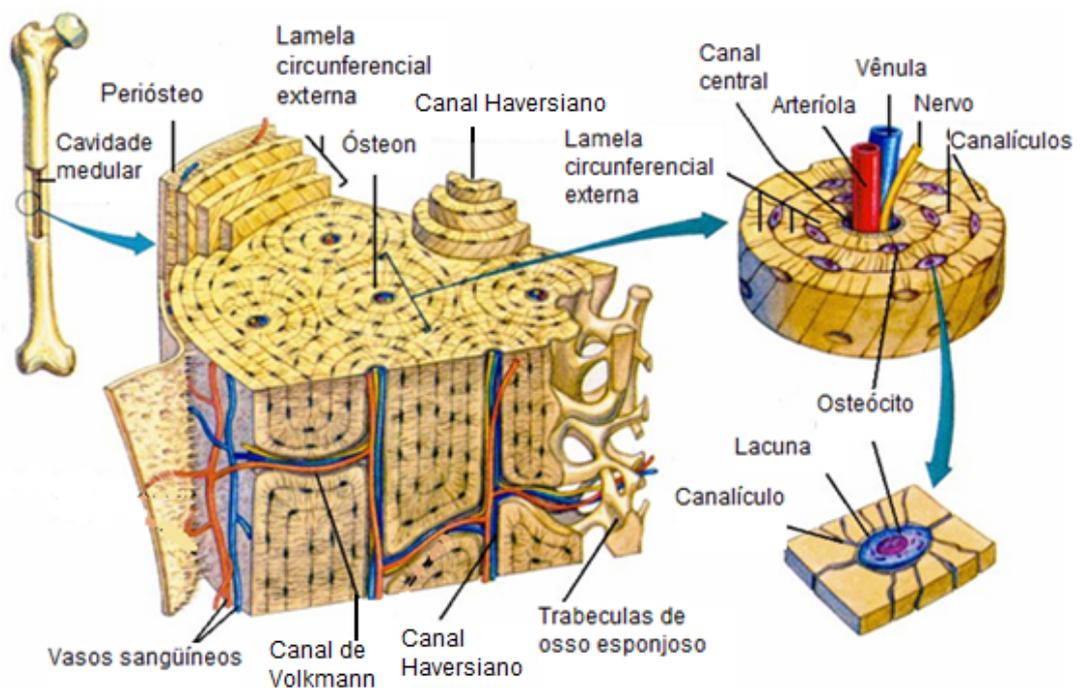


Figura 4 – Ósteons
Fonte: people.uleth.ca

Na superfície interna do osso cortical, em contato com a medula óssea, encontra-se o endóstio e, na superfície externa, o perióstio. O endóstio possui células metabolicamente ativas e participantes no processo de formação e reabsorção óssea. O perióstio é composto por duas camadas, a mais externa é fibrosa, está em contato direto com os músculos e outros elementos de tecidos moles e possui células indiferenciadas; a camada interna apresenta células progenitoras de condrócitos e osteoblastos e contribui para o crescimento aposicional durante o desenvolvimento ósseo, o qual é responsável pelo aumento dos diâmetros dos ossos longos com a idade (Einhorn, 1996).

2.2. Metabolismo ósseo

As células ósseas, osteoblastos, osteoclastos e osteócitos, regulam o metabolismo do osso respondendo a vários estímulos, incluindo químicos, mecânicos, elétricos e magnéticos (Einhorn, 1996).

Os osteoblastos, células formadoras de osso, sintetizam o osteóide, proteína componente do tecido ósseo, e iniciam o processo de reabsorção pela elaboração de várias proteases, que removem o osteóide superficial para que outras células participem da reabsorção óssea. Os osteoblastos contêm receptores para a maioria dos mediadores químicos do metabolismo ósseo, incluindo a reabsorção óssea, tendo assim um papel crítico na regulação do remodelamento ósseo (Einhorn, 1996).

Os osteócitos são abundantes na matriz óssea mineralizada, mas sua função é pouco compreendida. Evidências sugerem que recebem sinais mecânicos e os transmitem a outras células ósseas. São derivados das mesmas células mesenquimais precursoras que os

osteoblastos, que se transformam em osteócitos após sintetizar e mineralizar o osteóide (Einhorn, 1996).

Osteoclastos são células móveis, gigantes e multinucleadas, agentes ativos da reabsorção óssea e responsáveis pela remodelação. No osso trabecular, criam as cavidades reabsortivas conhecidas como Lacunas de Howship, vistas em superfícies ósseas de ativa remodelação. As enzimas proteolíticas emitidas pelos osteoclastos durante a reabsorção da matriz óssea tendem a atuar na parte orgânica, sendo a collagenase a principal enzima secretada (Einhorn, 1996).

Os ossos são formados por dois mecanismos: endocondral, que ocorre no esqueleto apendicular, e intramembranoso. Na formação óssea endocondral, as células mesenquimais transformam-se em condroblastos e condrócitos, que sintetizam uma matriz extracelular baseada em colágeno tipo II em regiões que são submetidas a níveis de compressão relativamente altos, como ossos associados a articulações móveis. Essa matriz é bioquimicamente modificada por enzimas para permitir a deposição de cálcio. As células cartilaginosas hipertrofiam-se, sua matriz calcifica-se e degenera, sendo substituída por tecido osteogênico. Na formação intramembranosa, as células mesenquimais indiferenciadas do tecido conjuntivo transformam-se em osteoblastos e elaboram a matriz osteóide, que se calcifica tendo como resultado o tecido ósseo (Moyers, 1991; Einhorn, 1996).

2.3. Desenvolvimento esquelético em crianças e adolescentes

A formação óssea começa na vida intra-uterina e continua pela adolescência até a maturidade, sendo a infância e adolescência períodos de grande crescimento esquelético,

quando mais de 90% da massa óssea adulta é adquirida. Essa fase envolve mudanças no tamanho, forma e propriedades materiais do osso – parâmetros que determinam a força óssea. A otimização do pico de massa óssea e força em idade precoce e sua estabilização em adultos jovens parece ter um significado importante na prevenção da osteoporose e fraturas em idosos (Leonard & Zemel, 2004; Borges & Brandão, 2006, Bachrach, 2007b).

Crescimento, desenvolvimento e remodelamento ósseo são processos complexos, nos quais as mudanças esqueléticas variam em tempo e magnitude entre as diferentes regiões do esqueleto e entre os compartimentos trabecular e cortical. Durante o desenvolvimento embrionário e infância, o crescimento ósseo ocorre em resposta aos esteróides gonadais, a massa óssea aumenta rapidamente e quase dobra durante a puberdade (Kalkwarf *et al*, 2007). Por volta dos 18 a 20 anos, a massa óssea está próxima de seu pico, mas aumentos na densidade ainda podem ocorrer até os 30 anos. O pico de massa óssea e o desenvolvimento esquelético são afetados por diversos fatores. 60 a 80% de sua variação é atribuída a fatores genéticos, incluindo gênero e raça, sendo o restante relativo a fatores externos, como dieta (ingestão de cálcio e proteína), disponibilidade de vitamina D, exercício físico, *status* hormonal, uso de medicamentos, doenças crônicas e estilos de vida adversos, como tabagismo e etilismo (Vondracek, 2004; Borges & Brandão, 2006; Wren, 2009).

O tecido ósseo continua se remodelando durante a vida e adapta suas propriedades materiais às demandas mecânicas a que é submetido. A remodelação tem a função de manter a competência biomecânica do esqueleto, prevenindo a acumulação de danos por fadiga e mantendo um tecido cujos componentes estão disponíveis para a homeostase mineral. É um processo contínuo, conduzido por osteoclastos e osteoblastos, onde há constante remoção e aposição de tecido nas superfícies ósseas e governa o modo como o

osso é substituído, aumentado ou perdido em sítios específicos e como os efeitos cumulativos determinam a estrutura óssea. A taxa de remodelação também determina a idade do tecido ósseo, várias propriedades físicas e químicas são dependentes da idade e função (Einhorn, 1996; Vondracek, 2004, Webber *et al*, 2009).

Mudanças em tamanho, geometria e aquisição mineral seguem um padrão similar, mas não idêntico, na infância e adolescência. O desenvolvimento esquelético acontece em diferentes ritmos nos esqueletos axial e apendicular; por exemplo, durante o período pré-puberal, o crescimento ósseo e a aquisição mineral são mais rápidos nas pernas e braços que na coluna. Essas diferenças no desenvolvimento e a variabilidade na geometria dos sítios, submetidos à carga ou não, promovem evidência de controle local para o desenvolvimento ósseo (Bachrach, 2008).

Ao crescer em comprimento, os ossos longos também crescem em espessura com osso novo sendo depositado na superfície externa do perióstio, enquanto na superfície interna da cortical ocorre reabsorção, o que permite a expansão da cavidade intramedular do osso. A espessura cortical é determinada pelas mudanças regionais interligadas que ocorrem nas superfícies periosteais e endosteais do osso (Bachrach, 2008).

O máximo crescimento ósseo precede a aquisição mineral na infância e início da adolescência. Meninas aos 7 anos de idade já atingiram 80% de sua estatura, mas apenas 40% da sua massa óssea esperada; os meninos, aos 7 anos já atingiram 70% de sua estatura, mas apenas 35% de sua massa óssea esperada. Devido à aquisição mineral ocorrer aproximadamente 8 meses após o crescimento em estatura, o osso é relativamente pouco mineralizado durante o período da puberdade, contribuindo para o aumento da incidência de fraturas nessa fase, de 8-12 anos em meninas e 11-14 anos em meninos (Jones & Boon,

2008). O osso novo, depositado durante o remodelamento, tem menor densidade porque a matriz contém menos mineral e mais água, a densidade aumenta com a adição mineral nos 6 meses que seguem à aposição, durante a mineralização secundária. (Bachrach, 2008).

Há diferenças étnicas e sexuais na magnitude de crescimento esquelético, meninas entram no período puberal mais cedo que meninos, e negros têm sua maturidade antes que caucasianos. Além dessas diferenças, há uma variabilidade considerável em razão de tamanho, geometria e massa óssea. Fatores hereditários influenciam as taxas de aquisição ou perda de massa óssea, tamanho do osso, eficiência na absorção de cálcio, resposta a estímulos biomecânicos e outros mecanismos, porém, o potencial genético só pode ser atingido quando a dieta, a atividade física e a produção hormonal são adequados (Borges & Brandão, 2006). Um grande número de doenças crônicas na infância e de medicamentos para o tratamento dessas doenças pode comprometer o crescimento ósseo ou a aquisição mineral. Subnutrição crônica, imobilização, inflamação, deficiência de hormônios sexuais esteróides e excesso de glicocorticóides são fatores chave para risco de um menor pico de massa óssea (Kalkwarf *et al*, 2007; Bachrach, 2008).

Meninos desenvolvem ossos maiores que meninas em tamanho e espessura, provendo-os com uma vantagem biomecânica, porém, meninas podem adquirir uma maior densidade óssea cortical em algumas regiões, criando reservas de cálcio para demandas subseqüentes de gravidez e lactação. O comprimento cortical total aumenta na puberdade com pequenos aumentos no diâmetro periosteal e subseqüentes adições na superfície endosteal. Estudos de geometria óssea por meio de tomografia computadorizada encontraram diferenças entre os gêneros no esqueleto axial, mas não no apendicular. As vértebras das mulheres têm áreas de secção menores que os homens, quando pareados por

estatura e peso, enquanto estaturas vertebrais e densidades volumétricas foram similares. (Bachrach, 2008).

Entre 6 e 16 anos, o conteúdo mineral ósseo do corpo total aumenta 2,5 e 3,0 vezes em meninas e meninos, respectivamente, e a densidade mineral óssea na coluna quase dobra. Estudos recentes indicam que o tamanho do osso e sua massa estão associados ao risco de fratura na infância, sendo o baixo conteúdo mineral ósseo do corpo total e área de osso para estatura os melhores previsores de risco (Bachrach, 2008).

A compreensão das mudanças em massa óssea, tamanho, geometria e propriedades materiais na infância e adolescência é importante para a descoberta dos determinantes da fragilidade óssea, já que a saúde óssea atingida nas primeiras duas décadas de vida é determinante para o risco de osteoporose em adultos (Bachrach, 2007). A resistência mecânica a forças e fraturas depende não apenas da quantidade de tecido ósseo, mas da qualidade, que é caracterizada pela forma dos ossos, pela micro-arquitetura do trabeculado ósseo e pelas remodelações mineral e do colágeno (Viguet-Carrin *et al*, 2006). É expressa em gramas de mineral por área ou volume (densidade) e é determinada por pico de massa óssea e quantidade de perda óssea (NIH Consensus Statement, 2000).

O diagnóstico de baixa massa óssea pode ser feito clinicamente em crianças que apresentam fraturas por trauma mínimo (decorrentes de quedas de alturas equivalentes à própria estatura ou menos) ou fraturas vertebrais por compressão, porém, em casos que não apresentam esses sinais, exames complementares podem ser necessários (Bachrach, 2007). Há controvérsias sobre o melhor método de diagnosticar a osteoporose em estágios precoces da vida. Não há uma recomendação padrão a respeito de quais casos devem ter sua densidade mineral óssea avaliada, entretanto algumas condições aumentam o risco de

baixa massa óssea, como fraturas por trauma mínimo ou recorrentes, perda de estatura, imobilidade prolongada ou má nutrição, e devem ser referidas para exames, conforme preconizado pelo *British Paediatric and Adolescent Bone Group* (Borges & Brandão, 2006). A Sociedade Internacional de Densitometria Clínica (ISCD, 2007) preconiza que o diagnóstico de osteoporose em crianças requer a presença de uma história clínica de fraturas significativas associada ao baixo conteúdo mineral ósseo ou baixa densidade mineral óssea.

Nenhum dos exames não invasivos atualmente disponíveis mede a verdadeira densidade dos ossos, oferecendo apenas medidas da aparente densidade contida na área ou volume de interesse. A densitometria óssea por dupla emissão de raios X é o método mais usado para a avaliação da saúde óssea em crianças e adultos, por causa da sua rapidez, precisão e baixa exposição à radiação (Borges & Brandão, 2006).

2.4. Densitometria óssea em crianças e adolescentes

A densitometria óssea por dupla emissão de raios X foi desenvolvida na década de 1980 para uso em mulheres na pós-menopausa. No início dos anos 90, o software pediátrico foi disponibilizado, após melhorias nos algoritmos para a detecção dos ossos em crianças com baixa densidade óssea (Borges & Brandão, 2006).

Infelizmente, a interpretação desses resultados ainda encontra dificuldades em crianças, especialmente naquelas com atraso de crescimento ou maturação. Devido à densidade mineral óssea não ser ajustada para a espessura dos ossos, os valores são afetados pelo tamanho, sendo maiores em indivíduos mais altos, o que é crítico visto que há uma marcante variabilidade nos ossos e tamanho dos corpos nas crianças em

crescimento; além disso, não distingue osso cortical do trabecular, nem provê medições diretas da geometria óssea (Borges & Brandão, 2006; Bachrach, 2007; Webber *et al* , 2009). Ainda assim, a densitometria é o exame de eleição para avaliar a densidade mineral óssea, visto que é preciso e seguro para o uso em crianças (Wren *et al*, 2005).

Várias abordagens têm sido propostas para melhorar essas limitações, principalmente o ajuste pela estatura, maturidade esquelética ou por estimativas de volume ósseo derivadas de mensurações de áreas ósseas, mas até os dias atuais não há um consenso sobre o melhor método de resolver essas limitações (Bachrach, 2007, 2008).

Os determinantes ósseos da densitometria óssea são baseados numa projeção bidimensional de uma estrutura tridimensional, assim, os seus valores são a soma do conteúdo mineral dos ossos cortical e trabecular da área projetada, provendo uma estimativa do conteúdo mineral ósseo expressa em gramas por região anatômica. A maioria do aumento em densidade relacionada ao crescimento deve-se ao aumento em tamanho dos ossos e as diferenças de gênero, devido ao maior tamanho dos ossos em meninos (Wren *et al*, 2005; Borges & Brandão, 2006).

A Sociedade Internacional de Densitometria Clínica (ISCD) recomenda o uso de Z-scores específicos para idade e gênero na interpretação de exames densitométricos em crianças, porque é inapropriada a comparação de conteúdo mineral ósseo e densidade mineral óssea de crianças com adultos jovens. Ainda recomenda que se use a nomenclatura “baixa massa óssea para a idade cronológica” quando o Z-score é $\leq -2,0$ (ISCD, 2007). Este valor de Z-score em crianças pode ser devido à perda de massa óssea, pobre aquisição mineral, pequeno tamanho corporal ou atraso na maturação. Essas referências são usadas como uma ferramenta de triagem para identificar crianças com problemas subclínicos na

mineralização esquelética. É importante considerar os resultados das densitometrias no contexto de fatores adicionais, como histórico de fraturas, atividade física, história médica, uso de medicamentos, *status* nutricional, maturação esquelética e especialmente tamanho corporal (Kalkwarf *et al*, 2007).

Avaliações de coluna lombar e corpo total são preferíveis à região do quadril por problemas de precisão (Bachrach, 2007). Valores densitométricos de corpo total e coluna lombar têm sido reportados em estudos pediátricos, sendo que o corpo total é uma medida predominantemente de osso cortical, enquanto que na coluna lombar predomina osso trabecular. Assim, é importante saber que diferentes sítios esqueléticos são afetados por diferentes fatores - por exemplo, deficiências de cálcio afetam primeiramente o esqueleto apendicular, enquanto o hipogonadismo e uso de esteróides afetam primariamente sítios de osso axial ou extremidades de ossos longos. (Borges & Brandão, 2006).

A interpretação da densidade mineral óssea em crianças tem sido alvo de grandes discussões entre os pediatras de diversas especialidades. O principal problema é o diagnóstico mal interpretado de osteopenia quando se utiliza a comparação dos resultados por idade, principalmente em crianças com crescimento ou maturação esquelética anormal. Dados a respeito do crescimento ósseo estão bem documentados, entretanto é importante ser capaz de acessá-los quando a densidade mineral óssea está alterada, e, para isso, se faz necessário uma referência apropriada. Inicialmente, usou-se como referência para análises densitométricas a idade cronológica, que pode ser aplicável para crianças que seguem os padrões médios de crescimento, porém há uma grande variabilidade entre as crianças em termos de maturação óssea e estatura, o que torna essa referência não confiável para muitos casos. Crianças pequenas terão massa óssea menor que a média em razão unicamente de tamanho, não havendo relação necessária com doença alguma. Atualmente, os métodos de

normalização têm se concentrado nos aspectos individuais do problema, fazendo os ajustes necessários para o tamanho dos ossos ou maturação esquelética (Crabtree et al, 2004; Webber et al, 2009).

A comparação com um banco de dados pediátrico apropriado é essencial para descrever com acurácia o impacto clínico das doenças da infância no desenvolvimento ósseo, para monitorar mudanças na mineralização óssea e para identificar pacientes para protocolos de tratamento (Borges & Brandão, 2006). Um estudo de referência a respeito da aquisição de conteúdo mineral ósseo e densidade em crianças, o *Bone Mineral Density in Childhood Study*, foi publicado por Kalkwarf et al em 2007. Essa coorte foi formada por 1554 crianças saudáveis, 761 meninos e 793 meninas, com idades entre 6 a 16 anos, representativas da população geral, de múltiplas regiões e grande o suficiente para englobar a variabilidade de idade, gênero e raça. Foi utilizado o equipamento e *software* mais recentes para reduzir as diferenças sistemáticas entre os dados de referência e os densitômetros geralmente usados clinicamente. Foi um estudo de 5 anos, no qual o autor apresenta os resultados no início do estudo, um ano e dois anos depois, e mostra claramente os ganhos em conteúdo mineral ósseo e densidade mineral óssea em crianças com o avançar da idade.

Crabtree et al, em 2004, buscando estabelecer um parâmetro para a correta interpretação da densitometria óssea em crianças com suspeita de doenças ósseas, avaliaram 646 crianças saudáveis e 43 crianças com doenças crônicas em idades entre 5 e 18 anos por meio das densitometrias de coluna lombar e corpo total. Os autores identificaram a massa magra corporal como a variável individual mais forte do conteúdo mineral ósseo na coluna lombar e corpo total; uma diferença significativa foi observada entre os gêneros na relação entre conteúdo mineral ósseo e massa magra, com as meninas

tendo mais osso por unidade desde os 9 anos na coluna e desde os 13 anos no corpo total. Também concluíram que meninas têm maiores valores de conteúdo mineral ósseo para massa magra maior que 31 kg. Os resultados deste estudo demonstraram como as relações entre estatura e massa magra, e entre massa magra e conteúdo ósseo mineral, podem ser um método útil para o diagnóstico da osteoporose em crianças e como essas relações podem ser usadas para identificar se a anormalidade primária está no osso ou no músculo. Entretanto, os autores salientam que todos os fatores devem ser considerados quando se tenta prever o que é normal referente à saúde óssea em crianças com grandes diferenças em composição corporal.

Wren *et al*, 2005, estudaram 64 meninos e 60 meninas saudáveis, com idades entre 6 e 17 anos, para determinar o melhor método de otimizar as mensurações de osso pediátrico por meio de densitometria óssea. Estatura, peso, índice de massa corpórea, idade esquelética e estágio de desenvolvimento sexual de Tanner foram determinados e correlacionados com os valores densitométricos. Os autores concluíram que o conteúdo mineral ósseo visto no exame densitométrico tem maior acurácia que o valor de densidade óssea volumétrica na avaliação da aquisição óssea, estando fortemente associados às mensurações em tomografias computadorizadas, particularmente para crianças em estágio pré-puberal e em estágios iniciais de desenvolvimento sexual; afirmam também que o uso da densidade óssea volumétrica somente é razoável se forem feitos ajustes para estatura, desenvolvimento puberal e maturidade esquelética. Em outro estudo, Jones & Boon (2008), ao avaliarem 415 adolescentes, encontraram associação entre baixa massa óssea, aferida em exames densitométricos, e fraturas de ossos longos.

Webber *et al*, 2009, examinaram a relação entre os desvios em tamanho do corpo e os desvios da densitometria mineral óssea de coluna, quadril e corpo total em 179 crianças,

sendo 91 meninas, e definiram um índice ajustado para estatura, idade e peso, chamado de *HAW score*. Ao comparar os valores de Z-score tradicionais com os *HAW scores*, 17,5% das crianças mostraram diferenças de mais de um desvio, associadas com desvios de peso e estatura. Concluíram, em seu estudo, que, para quase uma em cada cinco crianças, os desvios em tamanho corporal influenciaram o resultado da densitometria mineral óssea a ponto de alterar a conduta clínica.

Leonard *et al*, 2009, testaram a reprodutibilidade das medidas de densidade mineral óssea e composição corporal por meio de densitometrias da coluna, fêmur proximal e corpo total em 15 crianças menores de 10 anos e 17 crianças de 10 a 18 anos. Concluíram que para se detectar um aumento em massa óssea significativo em crianças menores deve-se ter um intervalo de 12 meses entre dois exames.

Os ganhos em massa óssea vistos nas densitometrias devem ser interpretados levando em consideração as diferenças em crescimento esquelético e maturidade, sempre corrigindo o exame de crianças com baixa estatura e atraso na maturação puberal (Bachrach, 2008; Wren, 2009).

Detalhes acerca do desenvolvimento esquelético em crianças têm estado obscurecidos pelas limitações da densitometria, até recentemente, os estudos têm se pautado principalmente em medidas de conteúdo mineral ósseo e densidade mineral óssea por áreas, medidas pela densitometria óssea. Ainda são necessárias mais pesquisas para desenvolver recomendações baseadas em evidência para o diagnóstico e tratamento da osteoporose na infância (Bachrach, 2007 e 2008).

2.5. Osteogênese Imperfeita

A Osteogênese Imperfeita (OI), popularmente conhecida como *Síndrome dos Ossos de Vidro*, é um distúrbio hereditário do tecido conjuntivo, transmitido por herança genética autossômica dominante ou recessiva, caracterizado por ossos frágeis e fraturas recorrentes que podem levar a deformidades esqueléticas ou, nos casos mais graves, até mesmo à morte. Pacientes com Osteogênese Imperfeita não apresentam perturbações na homeostase mineral e no metabolismo da vitamina D, seus sinais clínicos incluem baixa estatura, esclera azulada, dentinogênese imperfeita, perda auditiva na idade adulta, escoliose e frouxidão ligamentar (Kim, 1992; Kamoun-Goldrat, 2007; Glorieux, 2008). Atinge em média um a cada 10.000 nascidos, mas a incidência nos países é variável. Nos Estados Unidos, o número de indivíduos afetados está entre 25.000 e 50.000 (Martin & Shapiro, 2007; Glorieux, 2008), e estima-se que, no Brasil, existam pelo menos 12.000 pacientes com diagnóstico de Osteogênese Imperfeita, segundo dados da Associação Brasileira de Osteogênese Imperfeita (ABOI, 2008).

A primeira descrição clínica da doença foi feita por Malebranche, no ano de 1678, porém há evidências de Osteogênese Imperfeita em múmias egípcias do período de 1.000 a.C., o que foi reportado por Gray em 1969. Lobstein, em 1833, descreveu três casos de fragilidade óssea numa mesma família e denominou-os “osteopsatirose idiopática”. O termo “Osteogenesis Imperfecta” surgiu pela primeira vez na literatura em 1849, quando Vrolik descreveu o caso de um recém-nascido com múltiplas fraturas e ossos wormianos¹. Inúmeros relatos dispersos vieram, por fim, a associar os três sintomas cardinais da Osteogênese Imperfeita: fragilidade óssea, escleróticas azuladas e perda auditiva, o que

¹ Ossos com aspecto de mosaico devido à calcificação insuficiente, vistos em radiografias do crânio.

aconteceu em 1912, com a publicação de Adair-Dighton. Em 1918, Van der Hoove descreveu a primeira família com três membros apresentando essa tríade clássica; em 1928, Bell, ao revisar 346 casos, constatou as mesmas características em 44% deles. Foi primeiramente descrita como uma desordem hereditária dos tecidos conectivos por Victor McKusick em 1972 (Kim, 1992).

A Osteogênese Imperfeita é uma desordem sistêmica em que 85% dos casos resultam de mutações dominantes nos genes COL1A1 e COL1A2, que provocam alterações na síntese da cadeia α (alfa) do colágeno tipo I, representante de mais de 90% do colágeno tecidual total. O restante dos casos apresenta mutações recessivas nos genes que codificam uma proteína associada à cartilagem e à 3-prolyl-hidroxilase, dois componentes chave no processo de formação do colágeno tipo I, caracterizados mais recentemente (Glorieux, 2007; Santilli et al, 2005). Essas mutações podem causar a redução da síntese e da secreção do colágeno tipo I; além disso, há o aumento da taxa de remodelação óssea devido à atividade reparadora para substituição do tecido ósseo enfraquecido (Glorieux, 2007). É heterogênea em termos de herança e fenótipo e parece não haver predileção por raça ou gênero. A produção diminuída do colágeno tipo I com estrutura molecular normal geralmente leva à Osteogênese Imperfeita tipo I, mais branda e com ausência de grandes deformidades. Já a formação de colágeno com estrutura molecular alterada leva à doença de evolução mais grave - até mesmo letal no período perinatal, devido à falência respiratória decorrente de múltiplas fraturas nas costelas - dependendo da natureza da mutação, de seu efeito em nível molecular, da estabilidade e da capacidade de alterar a fibrinogênese. Em ambas as situações, o tecido osteóide formado é incapaz de manter a mineralização normal, tornando os ossos desses indivíduos frágeis e deformados (Miller e Hangarter, 1999).

Na Osteogênese Imperfeita, todos os tecidos ricos em colágeno têm chance de serem afetados. Assim, indivíduos acometidos podem apresentar uma combinação de fraturas e deformidades, deficiência de crescimento, flacidez ligamentar e da pele, articulações frouxas, facilidade de contusões, perda precoce de audição, problemas respiratórios, ossos wormianos e esclera azulada (Osteogenesis Imperfecta Foundation, 2006). Ainda, podem apresentar achados bucais importantes, como dentinogênese imperfeita e comprometimento do suporte ósseo maxilar e mandibular. A primeira dentição é geralmente mais afetada, os dentes podem ter uma coloração cinza, marrom ou amarelada. Radiograficamente, pode haver uma constrição cervical, as coroas apresentarem-se como bulbos, raízes curtas, câmaras pulpares e canais obliterados com o tempo. Estudos mostram que alguns traços faciais são comuns em adultos, como face triangular, testa larga e maloclusões de classe III (Kindelan, 2003; Kamoun-Goldrat, 2007).

Distúrbios nos componentes orgânicos e minerais do osso são associados com o comportamento biomecânico alterado. O osso mineralizado na Osteogênese Imperfeita pode ser mais duro, mas quebra mais facilmente que o normal quando submetido à carga e os defeitos por fadiga são acumulados mais rapidamente em esforços repetidos. Além disso, essa desordem é caracterizada por uma quantidade insuficiente de osso (figura 5); a espessura da cortical e a quantidade de osso trabecular são baixas (Rauch e Glorieux, 2004; Glorieux, 2008).

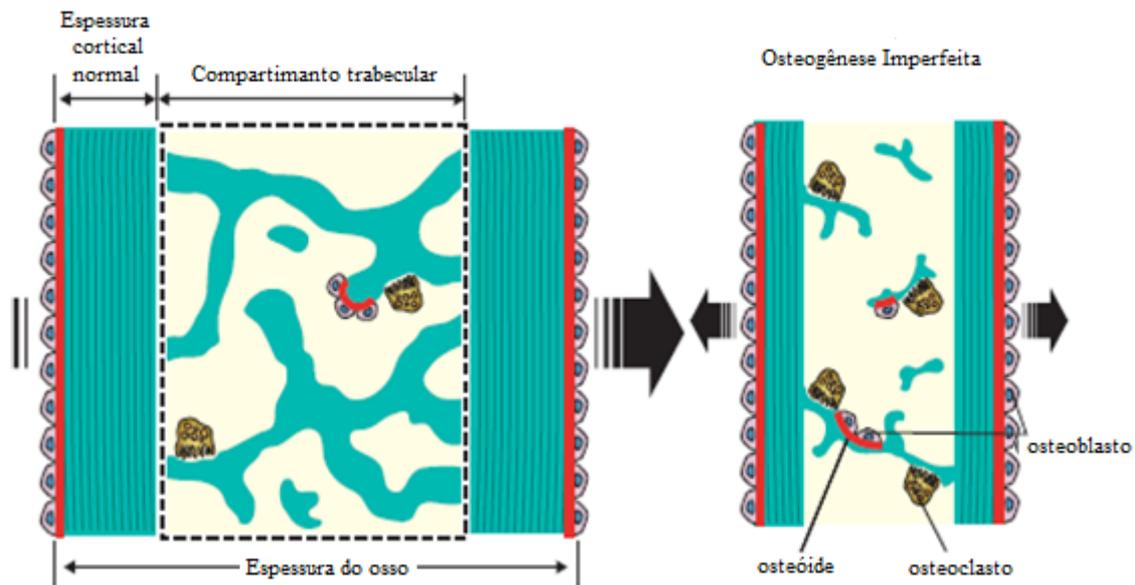


Fig 5 –Anormalidades histológicas do osso em Osteogênese Imperfeita

O osso em Osteogênese Imperfeita tem uma espessura cortical externa menor que o normal por causa da lenta formação óssea periosteal e o trabeculado é reduzido e fino. A quantidade de osso formado no trabeculado é ampliada devido ao aumento do número de osteoblastos, no entanto, esse aumento não leva a ganhos na massa óssea porque a atividade de reabsorção também é aumentada.

Fonte: Rauch F e Glorieux FH, 2004 – p.1380.

2.5.1. Diagnóstico e classificação da Osteogênese Imperfeita

A severidade da doença varia enormemente, de fraturas intra-uterinas e mortalidade perinatal a formas brandas sem fraturas. Sete tipos da doença podem ser identificados tomando por base os achados clínicos e histológicos do tecido ósseo (Kindelan, 2003; Rauch e Glorieux,2004).

O diagnóstico de Osteogênese Imperfeita é simples em indivíduos com história familiar ou naqueles acometidos por várias fraturas, porém é difícil na ausência de familiares afetados e quando a fragilidade óssea não é associada com anormalidades esqueléticas óbvias. A incerteza, nesses casos, deve-se ao fato de que não há consenso a respeito de um critério mínimo que estabeleça um diagnóstico da desordem, a não ser que seja realizada uma análise dos genes do colágeno tipo I, que pode fornecer informações

importantes. Entretanto, mesmo essas informações não são determinantes, já que um teste negativo não exclui o diagnóstico de Osteogênese Imperfeita (Rauch e Glorieux, 2004). Há uma grande diversidade fenotípica nessa população e já foi mostrado que não há relação precisa entre o genótipo e o fenótipo, podendo variar enormemente o quadro clínico mesmo entre sujeitos que apresentam a mesma mutação. Além disso, indivíduos com a mesma apresentação clínica podem exibir vastas diferenças na organização histológica do tecido ósseo (Glorieux, 2007 e 2008).

Mesmo havendo uma grande variedade na severidade e distribuição dos sinais e sintomas entre as pessoas acometidas pela Osteogênese Imperfeita, uma categorização dos pacientes em tipos separados pode ser útil para avaliar o prognóstico e estimar os efeitos das intervenções terapêuticas. A classificação de Osteogênese Imperfeita mais usada é a de Sillence e colaboradores que, baseando-se em características clínicas, radiológicas e genéticas, distingue quatro tipos clínicos, sendo o tipo IV representando o grupo com maior diversidade clínica. Desse grupo heterogêneo Glorieux e colaboradores identificaram, e adicionaram a esta classificação, mais três grupos que apresentavam características clínicas e histológicas distintas (Sillence, 1979; Rauch & Glorieux, 2004). A herança segue um padrão autossômico-dominante nos tipos I ao V e autossômico-recessivo nos tipos VI e VII. Mutações que afetam o colágeno tipo I estão geralmente presentes nos tipos I ao IV, mas estão ausentes nos tipos V, VI e VII (tabela 1).

Como a caracterização genotípica ainda não é uma realidade acessível, a definição de Osteogênese Imperfeita continua sendo clínica (Glorieux, 2008). Seguem-se abaixo os critérios de classificação descritos por Sillence e Glorieux, a qual tem sido mundialmente aceita e de grande utilidade prática, embora apresente limitações para alguns casos.

A característica clínica mais relevante de todos os tipos de OI é a fragilidade óssea, que tem a severidade aumentada na seguinte ordem: tipo I < tipos IV, V, VI, VII < tipo III < tipo II (Glorieux, 2008).

2.5.1.1. Osteogênese Imperfeita Tipo I (“*Síndrome de Van der Hoove*”, *Trias Fragilitas*”, “*OI Tardia Levis*”)

A Osteogênese Imperfeita tipo I é a forma mais branda e prevalente da doença, inclui pacientes com ausência de grandes deformidades ósseas com estatura próxima da normal, podendo passar despercebida em casos mais leves (Miller & Hangartner, 1999). Fraturas vertebrais são típicas, principalmente na infância, e podem levar a escoliose moderada. Está associada à esclera azulada, estatura baixa a normal, hiperextensibilidade articular leve e perda auditiva pré-senil, com início entre 20 e 30 anos. É subdividida em tipos: IA, indivíduos com dentes normais, e IB, indivíduos com dentinogênese imperfeita (Kim, 1992; Marcus *et al*, 1996; Rauch e Glorieux, 2004; Kamoun-Goldrat, 2007; Glorieux, 2008).

Têm sido observadas nos pacientes com Osteogênese Imperfeita tipo IB, com dentinogênese imperfeita, manifestações clínicas mais precoces e acentuadas, com maior incidência de fraturas, deformidades ósseas e estatura final mais baixa do que nos pacientes tipo IA. Nos indivíduos com dentinogênese imperfeita, a dentição decídua é mais afetada e há grande variabilidade clínica, com anomalias no tamanho e extensão das câmaras pulpares (O’Connell e Marini, 1999).

Esses indivíduos usualmente apresentam fraturas na primeira infância, com o início da deambulação, mas raramente na adolescência e idade adulta (Glorieux, 2008). O

número de fraturas pode variar amplamente desde algumas até mais de 50 entre o nascimento e a puberdade, são principalmente de ossos longos, costelas, mãos e pés, e cerca de 10% dos casos podem não apresentar fraturas (Sillence, 1979). A incidência de fraturas tem um padrão bifásico, diminuindo após a puberdade e aumentando novamente na terceira idade (Marcus *et al*, 1996).

O exame radiológico mostra um contorno bem proporcionado do esqueleto com arquitetura epifisária intacta. Há vários graus de osteopenia, os quais podem aproximar-se de uma densidade óssea normal em alguns pacientes. A osteoporose vertebral geralmente está presente e fraturas por compressão vertebral podem ocorrer por volta dos 30 anos, assim como cifose ou escoliose moderada (Marcus *et al*, 1996).

O modo de transmissão é autossômico dominante. Em geral, decorrem de mutações que criam um códon de parada prematuro no COL1A1, resultando em uma produção de colágeno tipo I normal, porém em quantidade reduzida. (Kim, 1992; Kamoun-Goldrat, 2007).

2.5.1.2. Osteogênese Imperfeita Tipo II (*OI Congênita Letal, OI de Vrolik, Letal*)

A Osteogênese Imperfeita tipo II é a forma mais grave, abrangendo 10% dos casos de Osteogênese Imperfeita, resultando em morte no período perinatal. Crianças acometidas por este tipo da doença apresentam olhos com escleróticas azul-escuras em órbita rasa, nariz pequeno, face triangular, crânio com ossificação pobre, extremidades diminuídas e deformadas, deficiência de vários órgãos, deformidades esqueléticas severas com fraturas nos membros, quadris, calvária e coluna. A extrema fragilidade óssea leva à morte intra-

uterina ou logo após o nascimento. Geralmente nascem prematuros ou pequenos para a idade gestacional, o índice Apgar é diminuído e essas crianças geralmente falecem nos primeiros três meses de vida por falência respiratória decorrente das múltiplas fraturas nas costelas e ossos longos (Kim, 1992; Marcus *et al*, 1996; Rauch e Glorieux, 2004, Kamoun-Goldrat, 2007). Histologicamente, os ossos revelam acentuada diminuição na espessura da cortical e quantidade de osso trabecular (Glorieux, 2008).

A Osteogênese Imperfeita letal tem sido alvo de muitas investigações com relação ao local das mutações em COL1A1 e COL1A2 e aos efeitos devastadores na formação da matriz extracelular nos ossos e outros órgãos. Inicialmente considerada resultado de mutações recessivas, atualmente é reconhecida como resultante de heterozigose dominante (Marcus *et al*, 1996).

2.5.1.3. Osteogênese Imperfeita Tipo III (*OI Tarda Gravis, OI Congênita Tipo Vrolik, Osteopsitirose Idiopática de Lobstein*)

A Osteogênese Imperfeita tipo III é a forma mais severa da doença nas crianças que sobrevivem ao período neonatal. É relativamente rara, acometendo cerca de 20% dos casos de Osteogênese Imperfeita. Esses pacientes têm estatura muito baixa e grandes deformidades nos membros, crânio e coluna, secundárias às várias fraturas que sofrem, as quais podem levar a dificuldades respiratórias – identificadas como a principal causa de morte desse grupo de pacientes (Rauch e Glorieux, 2004). Sillence *et al*, 1979, referem que cerca de 30% dos pacientes sobrevivem até a segunda ou terceira década de vida.

Ao nascimento, o peso e comprimento estão na faixa normal, porém o retardo do crescimento aparece logo no primeiro ano de vida. As fraturas envolvem crânio, quadris,

clavículas e ossos longos. Como características, esses indivíduos apresentam: aparência do crânio relativamente larga, apesar da circunferência estar normal; com o crescimento, pode desenvolver-se uma saliência no osso occipital; prognatismo leve associado à má oclusão de classe III; dentinogênese imperfeita é freqüentemente presente, escleras azuladas ao nascer, sendo que a coloração diminui com a idade tornando-se branca nos adultos; deformidade torácica moderada com *pectus carinatum*; escoliose moderada a severa somada a múltiplas fraturas vertebrais; membros deformados; voz aguda característica; e falência no crescimento somático - muitos indivíduos alcançam apenas 1 metro de estatura. Devido às grandes deformidades, osteopenia severa e cifoescoliose grave, os indivíduos acometidos por osteogênese imperfeita tipo III tendem a necessitar de cadeiras de rodas. A incidência de fraturas permanece alta mesmo na idade adulta, nessa fase, as complicações incluem fraturas por traumas; dores de cabeça crônicas, relacionadas à invaginação basilar; perda auditiva e insuficiência respiratória (Marcus *et al*, 1996, Kim, 1992).

A aparência radiográfica é de ossos estreitos, que representam um defeito severo na modelação esquelética, as epífises são pouco definidas e podem conter áreas irregulares pouco mineralizadas de tecido conjuntivo (Marcus *et al*, 1996). Há presença de ossos wormianos, ossos de braços e pernas curtos e deformados, metáfises dos fêmures e tíbias alargadas e com angulações, com aspecto indistinguível ao do tipo II grupo B. Os corpos vertebrais apresentam achatamento progressivo e marcante, contribuindo, assim, para a deficiência do crescimento longitudinal (Kim, 1992).

Existem evidências de que esse tipo da doença é heterogêneo e consideram-se dois tipos de herança envolvidos: autossômica recessiva e autossômica dominante, freqüentemente por mutação nova. (Sillence, 1979).

2.5.1.4. Osteogênese Imperfeita Tipo IV (*Doença de Ekman-Lobstein, Osteopsatirose Idiopática de Lobstein*)

Pacientes com Osteogênese Imperfeita tipo IV apresentam deformidades ósseas de suaves a moderadas, esclera azulada na infância tornando-se branca em alguns adultos, dentinogênese imperfeita em aproximadamente 25% dos casos e estatura baixa variada. Este grupo, que é o menos comum entre os tipos de OI, abrange 6% dos casos e inclui os indivíduos que não são enquadrados claramente em nenhum dos outros três tipos, é o grupo com maior diversidade clínica (Marcus *et al*, 1996; Rauch e Glorieux, 2004).

Pacientes deste grupo têm ossos osteoporóticos e displásicos, escoliose, deformações pélvicas, frouxidão ligamentar, tendência a inversão dos tornozelos e deslocamento dos joelhos (Sillence, 1979). O crescimento e a estatura estão entre os tipos I e III. Há grande variedade na frequência e número de fraturas no período neonatal, sendo a incidência máxima durante a infância, ocorrendo redução marcante após a puberdade. Devido às deformidades esqueléticas, muitos indivíduos necessitam de bengalas ou muletas para se locomover (Marcus *et al*, 1996, Kim, 1992). A surdez ocorre em 29% dos afetados acima dos 30 anos, índice menor do que se verifica na Osteogênese Imperfeita tipo I, e pode ainda encontrar-se quadros de dentinogênese imperfeita, dividindo este tipo em dois grupos: A) com dentinogênese normal; e B) com dentinogênese imperfeita. O fenótipo é herdado como traço autossômico (Marcus *et al*, 1996).

Deste grupo heterogêneo, Rauch e Glorieux, 2004, identificaram três entidades clínicas separadas com características clínicas e histológicas distintas. Que foram denominadas Osteogênese Imperfeita tipos V, VI e VII.

2.5.1.5. Osteogênese Imperfeita Tipo V

Pacientes acometidos pelo tipo V parecem representar 4-5% da população de Osteogênese Imperfeita vista nos hospitais (Rauch e Glorieux, 2004). Caracterizada por fragilidade óssea moderada a severa, ausência de dentinogênese imperfeita e escleras azuladas, possivelmente com transmissão hereditária do tipo autossômico dominante, mas sem evidência de anormalidade no colágeno tipo I. Há três características distintas: freqüente desenvolvimento de calos hipertróficos nos sítios das fraturas ou intervenções cirúrgicas, o que pode ser confundido com osteossarcoma; calcificação das membranas interósseas entre os ossos do antebraço, o que limita severamente o movimento das mãos e pode levar a um deslocamento secundário da cabeça do rádio; e a presença de uma faixa de metafise radiopaca imediatamente adjacente às placas de crescimento em imagens radiográficas.

Histologicamente, a organização óssea tem uma aparência irregular, claramente distinta do padrão lamelar normal (Glorieux, 2008).

2.5.1.6. Osteogênese Imperfeita Tipo VI

A Osteogênese Imperfeita tipo VI também se caracteriza por uma forma moderada ou severa de deformidades esqueléticas e não apresentam escleras azuladas nem dentinogênese imperfeita, e está presente em aproximadamente 4% dos pacientes afetados moderada ou severamente. Foi definido com base nos achados histológicos, que mostram uma quantidade maior que o habitual de tecido osteóide e um padrão anormal de lamelação, com aparência de escamas de peixe (figura 6). Essas anormalidades histológicas sugerem uma mineralização desordenada do tecido ósseo, mesmo que as

concentrações de cálcio e fósforo séricos sejam normais; não há anormalidade na homeostasia mineral e a mineralização dos sítios de crescimento é normal. O modo de herança é autossômico recessivo e os estudos de mutação para o colágeno tipo I são negativos (Rauch e Glorieux, 2004; Glorieux, 2008).



Figura 6: Padrão de lamelação óssea visto sob luz polarizada

(A) Controle saudável. (B) OI tipo I; as lamelas são mais finas que o normal, mas a lamelação é regular. (C) OI tipo III; lamelação levemente irregular. (D) OI tipo IV; lamelação similar à do tipo III. (E) OI tipo V; padrão parecido com uma rede. (F) OI tipo VI; padrão parecido com escama de peixe .

Fonte: Rauch F e Glorieux FH, 2004

2.5.1.7. Osteogênese Imperfeita Tipo VII

A Osteogênese Imperfeita tipo VII é uma desordem recessiva reportada, até hoje, em apenas uma comunidade de americanos nativos no Quebec. Está localizada no cromossomo 3p22-24.1, que se encontra fora do *loci* para os genes do colágeno tipo I, co-localizada com o gene que codifica a CRTAP, uma proteína associada com a cartilagem, cuja expressão é reduzida em 90% em pacientes homozigotos. Além da fragilidade óssea,

com deformidades esqueléticas moderadas a severas, ausência de escleras azuladas e dentinogênese imperfeita, o encurtamento rizomélico do úmero e fêmur é uma característica clínica diferencial e proeminente. Ademais, coxa vara pode estar presente até mesmo na infância (Glorieux, 2008).

O diagnóstico da Osteogênese Imperfeita habitualmente é feito pela história clínica, exame físico e alterações radiográficas, não havendo exame complementar de uso prático que seja específico para a confirmação da doença. (Glorieux, 2008).

A densidade óssea mineral parece ser um indicador da severidade da doença, já que existe uma relação entre esta e os resultados de função física, número de fraturas e quantidade de cirurgias em pacientes com Osteogênese Imperfeita. Portanto, a densitometria óssea por dupla emissão tem sido indicada para o diagnóstico diferencial entre a Osteogênese Imperfeita e os maus tratos na infância, porém há pouca informação disponível para pacientes com um quadro leve da doença (Rauch e Glorieux, 2004).

Tabela 1: Classificação de Sillence expandida para Osteogênese Imperfeita

<i>Tipo</i>	<i>Severidade clínica</i>	<i>Características típicas</i>	<i>Mutações associadas^a</i>	<i>Herança</i>
IA	Leve, não deformante	Estatura normal ou estatura levemente baixa, esclera azulada, ausência de DI*	Códon de parada prematuro no COL1A1	AD
IB		Estatura normal ou estatura levemente baixa, esclera azulada, presença de DI*		
II	Mortal no período perinatal	Múltiplas fraturas nos ossos longos e costelas ao nascimento, deformidades pronunciadas, ossos longos largos, baixa densidade dos ossos do crânio nas radiografias, esclera escura	Substituições de Glicina nos COL1A1 ou COL1A2	AD ou raramente AR ^b
III	Deformidades severas	Estatura muito baixa, face triangular, escoliose severa, esclera acinzentada e DI	Substituições de Glicina nos COL1A1 ou COL1A2	AD
IVA	Deformidades moderadas	Estatura moderadamente baixa, escoliose leve a moderada, esclera acinzentada ou branca, ausência de DI	Substituições de Glicina nos COL1A1 ou COL1A2	AD
IVB		Estatura moderadamente baixa, escoliose leve a moderada, esclera acinzentada ou branca, DI		
V	Deformidades moderadas	Estatura leve a moderadamente baixa, deslocamento da cabeça do rádio, membrana intraóssea mineralizada, calo hiperplásico, esclera branca e ausência de DI	Desconhecidas	AD
VI	Deformidades moderadas a severas	Estatura moderadamente baixa, escoliose, acúmulo de osteóide no tecido ósseo, padrão de escama de peixe da lamelação óssea, esclera branca e ausência de DI	Desconhecidas	AR
VII	Deformidades moderadas	Estatura moderadamente baixa, úmero e fêmur pequenos, coxa vara, esclera branca e ausência de DI	Desconhecidas	AR

DI: Dentinogênese Imperfeita; AD: autossômico-dominante; AR: autossômico-recessivo; COL1A1 E COL1A2: genes que codificam o colágeno tipo I.

^a As mutações do colágeno associadas podem ou não ser detectadas em um dado paciente

^b Associação com mutações tipo deleção em CRTAP ou P3HI

2.5.2. Tratamento com Bisfosfonatos

O tratamento dos pacientes portadores de Osteogênese Imperfeita é multidisciplinar, envolve várias áreas da medicina, como pediatria, endocrinologia e ortopedia, além de fisioterapia e psicologia. O objetivo é reduzir o número de fraturas, prevenir deformidades de ossos longos e escoliose e obter a maior mobilidade e capacidades funcionais possíveis. Programas de atividade física são encorajados quando possível para prevenção de contraturas e perdas ósseas induzidas pela imobilidade. Órteses são utilizadas para proteger as pernas durante as fases precoces de mobilização. Em alguns casos a marcha só pode ser conseguida após o fêmur e a tíbia terem sido retificados com hastes metálicas (Rauch e Glorieux, 2004; Glorieux, 2007).

Essa abordagem muitas vezes não é suficiente para alterar a fragilidade óssea extrema, assim, nesses pacientes, o tratamento com fármacos para aumentar a força dos ossos é indicado. Por muitos anos, diferentes tratamentos, como hormônios (calcitonina, cortisona, estrogênio, androgênio e tiroxina), vitaminas (A, C e D), minerais (alumínio, cálcio, flúor, magnésio, fosfato e estrôncio) e outros não se mostraram efetivos. Esse quadro começou a alterar-se em 1987, após a publicação, por Devogelaer *et al*, do caso de um paciente de 12 anos acometido por Osteogênese Imperfeita, que apresentou uma pronunciada melhora clínica e radiológica após um ano de tratamento com pamidronato oral (Glorieux, 2001).

As observações encorajadoras de Devogelaer e de outros estudos pilotos subsequentes levaram ao tratamento de grandes grupos de pacientes portadores de Osteogênese Imperfeita com os bisfosfonatos. A evidência disponível dessa abordagem de tratamento em crianças origina-se de estudos observacionais em pacientes afetados de

moderada a severamente com Osteogênese Imperfeita. Nenhum desses estudos teve grupo controle placebo, mas alguns incluíram controles históricos do tipo antes-depois. A maioria dos pacientes foi tratada com pamidronato cíclico intravenoso (Glorieux, 2001).

O Pamidronato é uma droga da família dos bisfosfonatos, potentes agentes anti-reabsortivos, que interfere no caminho mevalonato da biossíntese do colesterol nos osteoclastos inibindo sua função, mas não levando à apoptose. A hipótese que justifica o uso dessas drogas numa desordem de osteoblastos como a Osteogênese Imperfeita é que a diminuição na atividade de reabsorção óssea poderia compensar a deficiência das células formadoras de osso. O aumento da remodelação óssea, estabelecido por estudos histológicos subsidia o uso racional dos bisfosfonatos em Osteogênese Imperfeita (Glorieux, 2001 e 2007).

Pronunciado declínio na dor óssea crônica pode ser observado após poucas semanas do início do tratamento com pamidronato intravenoso, somado a um aumento da sensação de bem-estar e da força muscular medida em teste de força de preensão. Tem sido reportado um aumento rápido da massa óssea vertebral atribuído ao aumento da densidade mineral e do tamanho vertebral, aumento da espessura da cortical metacarpal, diminuição do número de fraturas e melhora da mobilidade. Alguns autores reportaram a impressão de que corpos vertebrais deformados ganham uma forma mais normal durante o tratamento com pamidronato. Também tem sido notado um aumento na espessura da cortical e na massa óssea das diáfises de ossos longos. Não têm sido observados efeitos negativos no crescimento nem em reparação de fraturas, entretanto as conseqüências em longo prazo desse tratamento ainda são desconhecidas (Rauch e Glorieux, 2004, 2006; Vallo *et al*, 2006; Glorieux, 2007 e 2008).

Achados em estudos histomorfométricos de amostras de osso da crista ilíaca mostraram que o maior efeito do tratamento com o pamidronato foi o aumento da espessura cortical de até 88% (figs. 7 e 8). A quantidade de osso trabecular também aumenta, devido a um maior número de trabéculas, apesar de não mostrar nenhum efeito detectável na espessura do trabeculado (fig. 9) (Rauch e Glorieux, 2004, 2006; Drake, 2008; Glorieux, 2008). Essa droga diminui o remodelamento ósseo por alterar o mecanismo de homeostase e inibir os osteoclastos, podendo interferir na forma do osso.

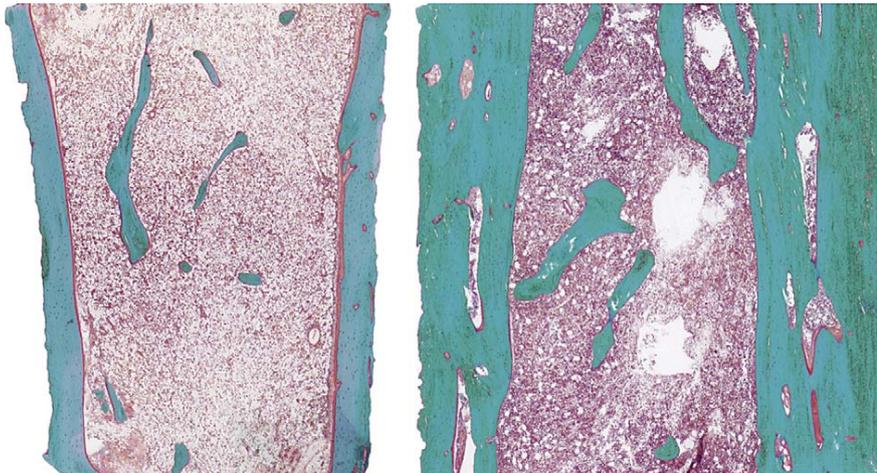


Figura 7 – Mudanças histológicas durante o tratamento com pamidronato.

Biópsia de osso da crista ilíaca de um menino portador de OI tipo I. Do lado esquerdo, amostra obtida aos 2 anos, época da sua primeira infusão com o pamidronato; do lado direito, biópsia após 3 anos de tratamento com pamidronato. A espessura do córtex ósseo mais que triplicou neste intervalo de tratamento.

Fonte: Glorieux, 2008

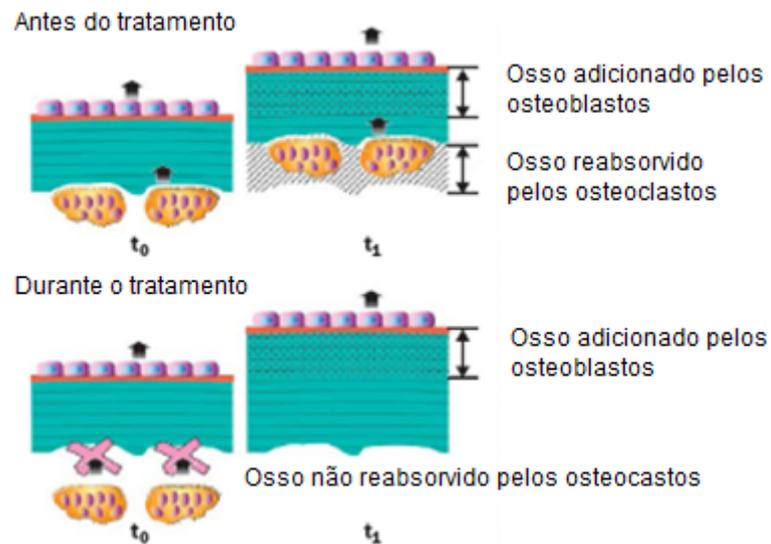


Figura 8 – Modelo de como o tratamento com pamidronato aumenta a espessura da cortical de pacientes acometidos por OI em crescimento.

Durante o período de crescimento a espessura da cortical é determinada pelo remodelamento ósseo. Nesse mecanismo osteoblastos e osteoclastos estão ativos em lados opostos do córtex e não são diretamente emparelhados. Os osteoclastos são atingidos pelo pamidronato e a contínua formação óssea pode aumentar a espessura da cortical.

Fonte: Rauch e Glorieux, 2004

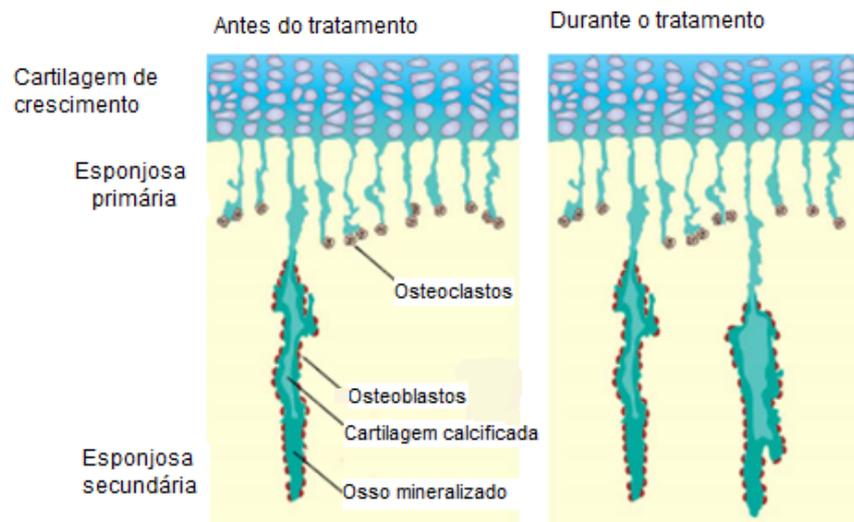


Figura 9 – Modelo de como o pamidronato afeta o número do trabeculado.

Durante o processo de crescimento endocondral, a maioria do trabeculado primário é perdida durante a conversão de esponjosa primária para secundária. O pamidronato aumenta o número de trabéculas secundárias, provavelmente porque mais trabéculas primárias sobrevivem para tornarem-se secundárias.

Fonte: Rauch e Glorieux, 2004

Os efeitos dos bisfosfonatos no esqueleto são claramente dependentes do crescimento. Adolescentes após a puberdade e adultos não têm tantos benefícios com o tratamento em comparação a pacientes mais jovens. (Glorieux, 2008).

Mesmo com resultados tão encorajadores, alguns efeitos são preocupantes quando bisfosfonatos são administrados em crianças e adolescentes. O efeito imediato da infusão de pamidronato é uma queda na concentração de cálcio sérico (Rauch *et al*, 2003b). Muitas crianças apresentam, após sua primeira infusão, uma reação semelhante a uma gripe, que pode ser acompanhada de febre, exantemas e vômitos. Esses sintomas normalmente começam após 12-36 horas após o início da infusão e são geralmente controlados com antipiréticos padrão e não necessitam de outros tratamentos, porém ainda trazem preocupações para crianças que têm condição sistêmica comprometida ou dificuldades respiratórias (Rauch e Glorieux, 2004).

Um rápido aumento de peso tem sido notado em muitas crianças durante o tratamento com o pamidronato. (Zeitlin *et al*, 2003). Além disso, em tratamentos longos, diminui a taxa de remodelamento ósseo a níveis menores que o de crianças saudáveis (Rauch *et al*, 2003a), o que pode retardar os reparos de microlesões e de fraturas no tecido ósseo (Melo e Obeid, 2005).

As conseqüências a longo prazo desse tratamento são desconhecidas e seus efeitos parecem tornar-se menos evidentes com o aumento da duração do tratamento. Por exemplo, o Z-score específico para cada idade para a densitometria da coluna lombar aumenta, em média, 2,0 durante o primeiro ano de tratamento, mas apenas 0,6 entre o segundo e o quarto anos. Estudos histomorfométricos têm mostrado que a espessura da cortical do osso ilíaco quase dobra nos primeiros dois a três anos, mas muda pouco quando a terapia continua por mais três anos (Mariani, 2003; Rauch *et al*, 2006). Em ratos

Osteogênese Imperfeita Murina, o alendronato em altas doses inibe o crescimento longitudinal em longo prazo. Porém, parece que a terapia com pamidronato intravenoso, nas doses atuais, não tem efeito negativo no crescimento nem na função renal de pacientes com forma de moderada a severa de Osteogênese Imperfeita (Zeitlin et al, 2003). Há relatos de que o tratamento prolongado com os bisfosfonatos pode resultar em achados característicos da osteopetrose, como densidade óssea aumentada e remodelação defeituosa, as quais persistem por mais de 18 meses após a interrupção do tratamento (Mariani, 2003).

A terapia com os bisfosfonatos não constitui a cura da Osteogênese Imperfeita, mas auxilia enormemente o tratamento, pois trouxe evidente melhora na qualidade de vida de pacientes com forma de moderada a severa da doença. Porém, esses resultados não podem ser extrapolados para as formas leves, definidas como duas ou poucas fraturas por ano, ausência de fraturas por compressão vertebral e de deformidades ósseas. Essas crianças têm menos a ganhar porque seu status funcional é melhor mesmo sem tratamento, assim, até o momento é recomendado que elas não sejam tratadas com fármacos. Cirurgias ortopédicas, programas de fisioterapia e reabilitação são partes integrais do protocolo de tratamento, e essa abordagem deve prevalecer até que as terapias genéticas tornem-se clinicamente aplicáveis (Glorieux, 2007).

2.5.3. Densitometrias de crianças com diagnóstico de Osteogênese Imperfeita

Estudos com densitometria óssea por dupla emissão de fótons de raios X são unânimes em afirmar que a maioria das crianças e adolescentes portadores de Osteogênese Imperfeita apresenta baixa densidade mineral óssea (Alvarez *et al*, 2003; Rauch *et al*, 2005

e Gatti *et al*, 2003). São avaliados principalmente quadris, coluna lombar e corpo total, ainda que as fraturas em ossos longos sejam uma importante característica dessa desordem. Mesmo sendo o exame de eleição para a avaliação da densidade mineral óssea, os resultados da densitometria podem ser de difícil interpretação em pacientes portadores de Osteogênese Imperfeita devido ao tamanho pequeno e à deformidade dos ossos, fraturas vertebrais, escoliose e histórico de imobilização prolongada (Rauch *et al*, 2005).

No intuito de entender melhor as anormalidades esqueléticas que caracterizam a Osteogênese Imperfeita sem a interferência de fenômenos secundários, Rauch *et al*, em 2005, estudaram 42 crianças e adolescentes (de 6 a 19 anos, sendo 17 meninas e 25 meninos) com osteogênese imperfeita tipo I leve, que não apresentavam deformidades em ossos longos ou fraturas vertebrais por compressão. Foram analisados a coluna lombar, rádio e segundo metacarpo utilizando densitometria óssea, tomografia computadorizada quantitativa periférica e radiogrametria, respectivamente. O conteúdo mineral ósseo na coluna lombar, metáfise e diáfise do rádio estava entre 25 e 31% mais baixo que o esperado para indivíduos saudáveis pareados por idade e gênero. O tamanho dos ossos encontrava-se normal ou pouco abaixo dos resultados esperados para crianças saudáveis na coluna lombar e metáfise do rádio, porém, bastante diminuído nas diáfises do rádio e segundo metacarpo. Sendo a densidade mineral óssea uma relação entre conteúdo ósseo mineral e volume do osso, essas diferenças de tamanho levaram a resultados muito discrepantes para a densidade mineral óssea total: mais baixas na coluna lombar (-23%) e metáfise do rádio (-15%), e mais alta na diáfise do rádio (+25%). Apesar da alta densidade, a resistência óssea na diáfise do rádio apresentava-se muito baixa. Os resultados deste estudo demonstram que a densidade mineral óssea volumétrica pode ser anormalmente alta e baixa em um mesmo osso, concluindo que a densitometria volumétrica nos sítios de

diáfises pode não prover uma boa estimativa para a resistência óssea quando o tamanho dos ossos é anormal.

Para avaliar os efeitos do pamidronato na massa óssea, tamanho e densidade da coluna lombar, Rauch *et al* (2003a) realizaram densitometrias de 56 pacientes, com idades entre 0,2 e 15,9 anos, que estavam em terapia com o pamidronato há muito tempo e compararam seus resultados com 167 pacientes que ainda não haviam recebido doses deste medicamento, pareados por idade e tipo de Osteogênese Imperfeita. Após 4 anos de tratamento, o conteúdo mineral ósseo, o tamanho e a densidade mineral volumétrica eram 154%, 44% e 65% respectivamente, maiores que nos pacientes não tratados. Os autores concluíram que o aumento de massa óssea nos pacientes pediátricos de Osteogênese Imperfeita que são tratados com o pamidronato é causado por aumentos no tamanho e na densidade; os pacientes com maiores déficits na massa óssea antes do tratamento foram os que tiveram maiores ganhos com a terapia.

Em estudo realizado por Miller e Hangartner (1999), 14 indivíduos portadores de Osteogênese Imperfeita tipo I, com idades entre 8 meses a 45 anos, tiveram suas densidades minerais ósseas, cortical e trabecular avaliadas por meio de tomografia computadorizada e comparadas a mil indivíduos normais. Como resultados concluíram que crianças com Osteogênese Imperfeita tipo I tinham baixa densidade mineral óssea cortical e trabecular se comparados às crianças do grupo controle, enquanto que os adultos com osteogênese imperfeita tiveram baixa densidade mineral óssea trabecular e alta densidade cortical quando comparados com os controles, o que talvez explique a diminuição da frequência de fraturas na idade adulta.

2.6. Estudo da densidade mineral óssea por meio de radiografias panorâmicas

Vários estudos comparam e analisam resultados obtidos de densitometrias e radiografias, propondo que a osteopenia pode ser observada em radiografias panorâmicas, sendo, assim, um critério para a detecção de baixa densidade mineral óssea (Devlin & Horner, 2002; Drozdowska *et al*, 2002; Taguchi *et al*, 2004b e 2006; White *et al*, 2005). Porém, outros afirmam que os índices radiomorfométricos usados nas radiografias panorâmicas promovem um suporte limitado para este fim (Klemetti *et al*, 1994; Delvin e Horner, 2002) e que, para diagnosticar a osteoporose por radiografias, deve haver, pelo menos, 30% de perda da massa óssea, o que equivale a um T-score na densitometria entre -2,5 e -3,0 (Arkadani e Niafar, 2004).

Nas últimas décadas, várias pesquisas têm mostrado características radiográficas em panorâmicas associadas à osteoporose. As evidências mostram que mandíbulas de indivíduos com osteoporose apresentam espessura cortical reduzida e morfologia alterada, com erosões na borda inferior da mandíbula (White, 2002; Çakur *et al*, 2008). Para este fim, os autores usam da radiomorfometria, que consiste na aplicação de índices para avaliação da morfologia óssea em radiografias. Alguns desses índices foram desenvolvidos para estimar espessuras ósseas, como o vertebral, e são predominantemente fundamentados em medidas de osso cortical, pela sua facilidade de visualização (Leite *et al*, 2008).

A mandíbula possui uma série de marcas anatômicas que podem servir como indicadores radiográficos para a avaliação de mudanças quantitativas e qualitativas no tecido ósseo. O córtex inferior da mandíbula é bastante denso e aparece como uma faixa radiopaca por todo o bordo inferior desse osso, sendo sugerido como um indicador da baixa densidade óssea mineral o afilamento da sua cortical visto em radiografias panorâmicas. (Arkadani e Niafar, 2004).

White *et al* afirmaram, num estudo publicado em 2005, que dentistas são potencialmente uma fonte para o diagnóstico de sinais de osteoporose, já que a alteração da arquitetura da borda inferior da mandíbula pode ser vista em radiografias panorâmicas. Em seu estudo, concluíram que os fatores de risco mais confiáveis são a espessura do bordo inferior da mandíbula e a idade.

O único estudo encontrado que se refere à espessura cortical mandibular de crianças é o de Bras *et al* (1982), que avaliou essa estrutura no ângulo mandibular. Em seu trabalho, os autores não encontraram camadas de osso cortical observáveis nas radiografias panorâmicas de crianças de até 10 anos; entre 10 e 14, anos uma pequena camada de cortical pôde ser vista; e entre 15 e 59 anos, a espessura da cortical no ângulo mandibular permanecia relativamente constante, variando entre 1,0 e 2,5mm, e não havia diferenças significativas entre os lados direito e esquerdo e entre os gêneros.

Ledgerton *et al*, 1999, avaliaram 500 radiografias panorâmicas de mulheres entre 25 e 74 anos, agrupadas de acordo com as idades em 10 grupos com intervalos de 5 anos cada. Foram avaliados vários índices, inclusive o antegoníaco (AI) e mental (MI), e sua correlação com idade, presença de dentes e classe social. Nenhuma correlação com a classe social foi encontrada, a presença de dentes pareceu influenciar AI, mas não MI, e ambos os índices apresentaram forte correlação negativa com a idade até a sexta década de vida. Os autores concluem que este trabalho suporta a possível utilização dos índices radiomorfométricos na identificação da osteopenia.

Devlin e Horner, em 2002, publicaram um estudo visando validar a mensuração dos índices corticais mandibulares em radiografias panorâmicas no diagnóstico de baixa densidade óssea mineral. Setenta e quatro mulheres foram submetidas a densitometrias do fêmur, coluna lombar e antebraço. Desse total, 55 foram classificadas como apresentando

baixa densidade mineral óssea (T-score ≤ -1); 27 apresentaram T-score $\leq -2,5$, observado em um ou mais dos três sítios de mensuração. Uma radiografia panorâmica foi feita de cada paciente e dois observadores mediram a espessura cortical nas seguintes regiões: forame mentoniano (índice mental - MI), antegônio (índice antegoniaco - AI) e gônio (índice goníaco - GI). Os valores médios encontrados para mulheres com densidade mineral óssea normal foram 4,73mm para o índice mental e 3,41mm para o antegoniaco. Apenas o MI contribuiu significativamente para o diagnóstico de baixa densidade mineral óssea, sendo sugerido o limite de espessura de 3,0mm ou menos como indicação para a densitometria. Porém, os autores advertem que seu estudo provê suporte limitado para o uso dos índices radiomorfométricos de radiografias panorâmicas no diagnóstico de baixa densidade óssea mineral, sendo um método questionável para a predição do risco de osteoporose.

Horner *et al*, 2002, publicaram um estudo de 135 mulheres saudáveis, com idades entre 45 e 65 anos, no intuito de determinar a utilidade dos índices clínicos e radiográficos no diagnóstico de pacientes com baixa massa óssea. A densidade mineral óssea foi medida para a coluna lombar (L1-L4) e quadril por meio de densitometrias. O status de osteoporose de cada paciente foi calculado de acordo com o critério da Organização Mundial de Saúde para mulheres caucasianas. Nesse estudo, foram utilizados os índices de massa corporal e índice SCORE – calculado utilizando-se os fatores idade, fraturas prévias, artrite reumatóide, terapia de reposição hormonal, peso e etnia - e todas realizaram radiografias panorâmicas nas quais foram medidos os índices mentuais (IM). Em conclusão, IM, conteúdo mineral ósseo e índice SCORE apresentaram-se significativamente correlacionados com a densidade mineral óssea, espessuras das corticais mandibulares (IM) menores que 3mm em pacientes foram associadas a baixa massa óssea,

e pacientes com índice de massa corpórea abaixo de 20kg/m^2 ou com um alto índice SCORE apresentaram risco aumentado para osteoporose.

Num estudo de 30 mulheres saudáveis na pós-menopausa, entre 48 e 71 anos, Drozdowska *et al* (2002) avaliaram a eficácia de quatro índices mandibulares - Índice Cortical Mandibular (MCI), Estatura da cortical mandibular inferior (IC), Índice Panorâmico Mandibular (PMI) e Relação Mandibular (MR) - no diagnóstico da baixa densidade mineral óssea e na correlação com a densidade mineral óssea da mandíbula e quadril, utilizando parâmetros de ultrassom de calcâneo e falanges da mão e densitometrias do quadril e mandíbula. Como resultado, encontraram que os índices radiomorfométricos mandibulares mostraram eficácia baixa a moderada em diagnosticar osteopenia e osteoporose.

Visando verificar se a baixa densidade mineral óssea poderia ser diagnosticada em radiografias panorâmicas por dentistas clínicos sem treinamento, Nakamoto *et al* (2003) convidaram 27 cirurgiões-dentistas para classificar a aparência do córtex mandibular inferior em radiografias panorâmicas de 100 mulheres na pós-menopausa que fizeram densitometrias da coluna lombar e colo do fêmur. A concordância intra e inter-observador foi analisada estatisticamente com o índice Kappa. A sensibilidade e especificidade do exame com as radiografias foram de 77% e 40% respectivamente para o diagnóstico de osteoporose na coluna lombar, e de 75% e 39% para o fêmur proximal. 19 dentistas (70%) mostraram concordância inter-observador de moderada a quase perfeita, o que levou os autores a concluírem que as radiografias panorâmicas podem ser usadas na clínica odontológica para identificar mulheres na pós-menopausa com baixa densidade mineral óssea ainda não detectada.

Dutra *et al*, num trabalho publicado em 2005, avaliaram dois índices radiomorfométricos de mandíbula, antegoníaco (AI) e mentoniano (MI), e sua relação com o gênero, a idade e presença de dentes. Foram examinadas 312 radiografias panorâmicas e agrupadas em quatro grupos, com intervalo de 10 anos, de acordo com as idades dos pacientes, que variaram entre 40 e 79 anos. As medidas foram realizadas em radiografias digitalizadas, por dois pesquisadores de forma independente. Os autores encontraram que ambos os índices eram significativamente menores nas mulheres mais velhas, enquanto achavam-se maiores nos homens mais velhos; indivíduos edêntulos apresentavam um AI mais baixo que os que possuíam dentes, concluindo, assim, que há uma contínua remodelação do córtex mandibular com a idade e que essa é influenciada pela presença de dentes e pelo gênero. Nos homens entre 40 e 59 anos, encontraram fraca correlação entre os dois índices, e nas mulheres, essa correlação foi ainda menor; porém os pacientes acima de 60 anos apresentaram correlação moderada em ambos os gêneros. Os autores chamaram a atenção para a dificuldade de mensuração do AI de forma reproduzível e para a baixa correlação com MI nos pacientes mais jovens, desencorajando a utilização deste índice para a detecção do risco de osteoporose.

Yasar e Akgünlü (2006) estudaram a relação entre osteoporose, sinais bucais, massa corpórea e idade para verificar a possibilidade da utilização desses parâmetros como indicativos de osteoporose na pós-menopausa. Os sinais bucais avaliados foram: índices radiomorfométricos mandibulares – espessura cortical, índice cortical, índice panorâmico mandibular e grau de reabsorção da crista mandibular -, número de dentes e análise da dimensão fractal. Foram avaliadas 48 mulheres na pós-menopausa entre 40 e 64 anos, com radiografias panorâmicas, questionários clínicos e densitometrias ósseas. Ao final de estudo encontraram que o único índice que apresentou diferença significativa entre

mulheres com e sem osteoporose foi o índice cortical, demonstrando que pacientes osteoporóticas parecem apresentar mais erosões no córtex inferior da mandíbula.

Taguchi et al, 2006, avaliaram se erosões no córtex inferior da mandíbula ou seu afinamento detectados nas radiografias panorâmicas poderiam identificar baixa densidade mineral óssea (T-score \leq -2,0) em 158 mulheres japonesas saudáveis, entre 46 e 64 anos, na pós-menopausa. A sensibilidade e especificidade do índice mandibular cortical foram de 86,7% e 65,6% respectivamente para o diagnóstico densitométrico de osteoporose, e de 72,6% e 74% para o de baixa densidade mineral óssea. Em relação ao índice mental, encontraram sensibilidade e especificidade de 90% e 45,3% para o diagnóstico densitométrico de osteoporose, e de 79% e 50% para o de baixa densidade mineral óssea. Por fim, sugeriram um ponto de corte de 4,3mm para o índice mental, resultando 90% de especificidade. Resultados semelhantes foram encontrados pelo mesmo grupo de pesquisadores ao avaliar 316 mulheres na pós-menopausa, divididas em dois grupos, saudáveis e com história de histerectomia ou uso de estrogênio. A sensibilidade e especificidade para o diagnóstico densitométrico de osteoporose na coluna lombar foram, respectivamente, de 89,5% e 33,9% para o índice mental, e 86,8% e 63,6% para o mandibular cortical (Taguchi et al, 2004b).

Dutra *et al*, 2006, avaliaram alterações morfológicas na mandíbula de 52 mulheres esdêntulas e sua relação com a densidade mineral óssea da coluna lombar e colo femoral. Nas radiografias panorâmicas foram medidos os ângulos goníaco e antegoníaco, a profundidade antegoníaca e os índices antegoníaco e mental. O ângulo goníaco não mostrou alteração significativa de acordo com o diagnóstico densitométrico, o ângulo antegoníaco e os índices antegoníaco e mental foram significativamente menores em indivíduos com osteopenia e osteoporose, assim como a profundidade antegoníaca. Os

autores concluíram que mulheres edêntulas com baixa densidade mineral óssea apresentam uma região antegoníaca mais profunda e que a espessura da cortical inferior da mandíbula é altamente influenciada pela idade.

Björk, ainda em 1969, em estudo clássico a respeito do crescimento facial por meio de implantes metálicos, mostrou que a forma da borda inferior da mandíbula é característica do tipo de crescimento do indivíduo, no crescimento vertical, a reabsorção na parte anterior ao ângulo mandibular produz uma concavidade típica, a chanfradura antegoníaca, e no tipo de crescimento horizontal essa concavidade é rasa ou ausente. Esses achados também foram reportados por Enlow & Harris (1964), que avaliaram mandíbulas humanas e mapearam a distribuição dos vários sítios de aposição e reabsorção ósseas. Outros estudos posteriores corroboram a conclusão de Björk, e mostram que indivíduos com tipos faciais verticais têm maiores ângulos mandibulares e corticais vestibulares mais delgadas, além de músculos mastigatórios mais fracos (Enlow, 1993; Tsunori *et al*, 1998; Matsumoto *et al*, 2001).

Dutra *et al*, em 2007, testaram se a mensuração do índice mental em radiografias panorâmicas reflete a verdadeira espessura da cortical. Para isso utilizaram 10 mandíbulas secas e suas radiografias panorâmicas, fizeram a mensuração dos índices e compararam os resultados. Concluíram que o índice mental tem boa acurácia, entretanto, seria necessária uma compensação de magnificação de 25%.

Devlin *et al*, 2007, objetivaram determinar a eficácia do índice mandibular cortical e um ponto de corte da espessura cortical para a referência de investigações adicionais de osteoporose. Para isso, estudaram 671 mulheres na pós-menopausa, entre 45 e 70 anos. Todas realizaram densitometrias do quadril e da coluna lombar e tiveram suas radiografias

panorâmicas examinadas por três observadores separadamente, que avaliaram a porosidade e a espessura da cortical mandibular na região do forame mentoniano, com a correção dos erros de magnificação das radiografias. O índice mental teve um melhor resultado como preditor da osteoporose que o mandibular cortical, sendo que a espessura de 3,0mm apresentou *odds ratios* de 6,51; 6,09 e 8,04 para os três observadores. Entretanto, o teste foi recomendado apenas como triagem para o encaminhamento de pacientes para avaliação de osteoporose, sendo as radiografias panorâmicas realizadas para outros propósitos.

Leite, *in press*, avaliou sete índices radiomorfométricos de mandíbula em radiografias panorâmicas de 351 mulheres, na pós-menopausa, acima de 45 anos e correlacionou-os com as densidades minerais ósseas da coluna lombar (L1–L4), do colo femoral e do quadril total. Neste estudo obteve uma boa concordância intra-observador (kappa 0,783 e 0,751 para índice mandibular cortical (IMCO) e índice visual) e interobservador (kappa 0,661 e 0,717 para os mesmos índices, respectivamente). Concluiu que há correlação entre os índices Mandibular Cortical, Visual (Ivisual), Mental (IM) e Antegoníaco (IA) e as densidades minerais ósseas da coluna lombar, do colo femoral e do quadril total, sendo que os IMCO e Ivisual apresentaram boa acurácia para predizer o diagnóstico densitométrico unificado de osteoporose e baixa densidade mineral óssea, enquanto o IM apresentou acurácia moderada e o IA acurácia baixa. Foi encontrado um ponto de corte de 3,15mm para o índice mental na identificação de mulheres com osteoporose na coluna lombar ou fêmur proximal; e de 3,38 para o diagnóstico de T-Score $\leq -2,0$.

Gulsahi *et al* (2008) visando determinar a distribuição da aparência e espessura da cortical inferior mandibular avaliaram as radiografias panorâmicas de 1863 pacientes, 698 homens e 1165 mulheres, acima de 20 anos, dos arquivos da Universidade de Baskent, na

Turquia. As radiografias foram agrupadas em três grupos: de 20 a 49 anos, de 50 a 69 anos e acima de 70 anos. Para o índice mandibular cortical, as concordâncias intra e interobservador foram mostradas por valores de kappa iguais a 0,912 e 0,718, respectivamente; para o índice mental, os valores de ICC foram 0,742 e 0,647, respectivamente. Verificaram que o grupo com mais de 70 anos apresentou *likelihood* para índice mandibular cortical C3, 79 vezes maior que no grupo de 20 a 49 anos, e 9,17 vezes maior que no grupo de 50 a 69 anos. Para a categoria de pacientes com índice mandibular menor que 3,0mm, o *likelihood* de C3 foi 14,8 vezes maior que em pacientes com espessura maior que 3,0mm. Não foram realizadas densitometrias para a avaliação da massa óssea desses pacientes, mas os autores concluíram que paciente com corticais mandibulares C3 associadas a índice mental menor que 3,0mm devem ser vistos como grupo de risco para osteoporose.

Shaughnessy et al, 2008, propuseram-se a avaliar a saúde oral e densidade mineral óssea em adolescentes e adultos jovens, entre 14 e 27 anos, com anorexia nervosa e encontraram uma correlação positiva fraca entre a espessura da cortical mandibular abaixo do forame mentoniano e a densidade mineral óssea.

Por tanto, na ausência de estudos que correlacionem radiografias panorâmicas e densidades minerais ósseas em crianças e adolescentes, o intuito desse estudo foi verificar se os índices radiomorfométricos da mandíbula em crianças correlacionam-se com os valores densitométricos, assim como em adultos, podendo auxiliar o diagnóstico de baixa massa óssea na população infantil.

3. OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

O objetivo desta pesquisa foi avaliar cinco índices radiomorfométricos em radiografias panorâmicas: índice mandibular cortical (IMCO), índice visual de classificação da cortical (Ivisual), índice mental (IM), índice antegoníaco (IA) e profundidade antegoníaca, e correlacioná-los às densidades minerais ósseas da coluna lombar (L1-L4) e do corpo total exceto cabeça, obtidas através de densitometria óssea, em crianças saudáveis e com diagnóstico de Osteogênese Imperfeita, que se encontravam em tratamento no Hospital Universitário de Brasília nos anos de 2007 e 2008, de ambos os gêneros, com idades entre 5 e 18 anos.

3.2 Objetivos Específicos

Verificar, por radiografia panorâmica, se há diferença entre a espessura e qualidade da cortical mandibular de pacientes com diagnóstico de baixa massa óssea e pacientes com diagnóstico densitométrico normal.

Avaliar se os cinco índices radiomorfométricos podem prever o diagnóstico densitométrico de baixa densidade óssea mineral em crianças e adolescentes.

4. PACIENTES E MÉTODOS

4. PACIENTES E MÉTODOS

4.1. Amostra

A amostra do presente estudo foi composta por 138 indivíduos de ambos os gêneros, com idade cronológica entre 5 (cinco) e 18 (dezoito) anos, divididos em dois grupos: 1. crianças saudáveis e 2. crianças com diagnóstico de Osteogênese Imperfeita que estavam em tratamento no Hospital Universitário de Brasília, nos anos de 2007 e 2008.

Grupo 1: 100 (cem) indivíduos saudáveis, 47 do gênero masculino e 53 do feminino, residentes no Distrito Federal.

Grupo 2 - 38 (trinta e oito) sujeitos com diagnóstico de Osteogênese Imperfeita, 18 do gênero masculino e 20 do feminino.

Das crianças acometidas pela Osteogênese Imperfeita, 28 já estavam em tratamento pamidronato via endovenosa. As doses e intervalos de administração deste medicamento, praticados no Hospital Universitário de Brasília, estão descritos na tabela 2.

Tabela 2 - Escala de administração do pamidronato.

<i>Idade (anos)</i>	<i>Dosagem</i>	<i>Intervalo</i>
< 2,0	0,5mg/kg por dia por 3 dias	A cada 2 meses
2,0-3,0	0,75mg/kg por dia por 3 dias	A cada 3 meses
> 3,0	1,0mg/kg por dia por 3 dias	A cada 4 meses
	Dose máxima: 60mg/dia	

Fonte: Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica do Hospital Universitário de Brasília.

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, com registro número 076/2007 (anexo 1).

4.1.1 Critérios de Inclusão

Grupo 1:

- Estar na faixa etária de 5 (cinco) a 18 (dezoito) anos.
- Ter a concordância dos pais ou responsáveis e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado (apêndice 1).

Grupo 2:

- Ter diagnóstico confirmado de Osteogênese Imperfeita.
- Estar na faixa etária de 5 (cinco) a 18 (dezoito) anos.
- Ter a concordância dos pais ou responsáveis e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado (apêndice 2).

4.1.2. Critérios de Exclusão

Foram excluídos por meio de entrevistas realizadas pelo pesquisador, sem a realização de exames complementares, os seguintes casos:

- Indivíduos com outra enfermidade osteometabólica;
- Indivíduos com doenças crônicas;
- Indivíduos em uso contínuo de glicocorticóides ou outros medicamentos.

4.2 Procedimentos para coleta e análise dos dados

Este trabalho foi realizado através da avaliação das radiografias panorâmica e carpal e densitometrias, exames realizados no Hospital Universitário de Brasília, dos dois grupos.

Todas as crianças com diagnóstico de Osteogênese Imperfeita foram examinadas conforme a ficha clínica do projeto de Anomalias de Desenvolvimento Dentário desse

Hospital (anexo 2), tiveram seus prontuários médicos avaliados assim como os exames complementares de diagnóstico.

4.2.1. Radiografia panorâmica

Todas as radiografias panorâmicas foram executadas no mesmo aparelho, Rotograph Plus (Villa Medical System, Itália), com tempo de exposição de 16s, miliamperagem média de 10 mA e 60 a 75 kVp. Os sujeitos foram posicionados com a linha vertical do aparelho alinhada com seu plano sagital mediano e a linha horizontal paralela ao solo, direcionada do tragus ao plano infra-orbitário.

As radiografias foram analisadas e classificadas segundo a qualidade da cortical inferior da mandíbula e foram realizadas mensurações lineares bilaterais de acordo com os cinco índices radiomorfométricos listados abaixo:

- Índice Mandibular Cortical (IMCO): análise da qualidade da cortical inferior da mandíbula, abaixo do forame mental. De acordo com a característica da cortical, os pacientes foram classificados em: C1 quando apresentavam a margem endosteal da cortical nítida em ambos os lados; C2 nos casos em que a superfície endosteal possuía defeitos semilunares (reabsorções lacunares) ou tinha resíduos de cortical; e C3 quando a camada cortical formada encontrava-se extremamente porosa, conforme especificado em Klemetti, 1994. (figura 10)
- Índice Visual (Ivisual): proposto por Lee et al, 2005, classifica a cortical em fina e não fina (figura 11)
- Índice Mental (IM): corresponde à espessura da cortical inferior da mandíbula, em milímetros, em uma linha abaixo do forame mental, perpendicular a uma reta

tangente à borda inferior da mandíbula, conforme descrito por Devlin e Horner, 2002 (figura 12)

- Índice Antegoníaco (IA): corresponde à espessura da cortical inferior da mandíbula, em milímetros, na região anterior aos ângulos mandibulares (gônios), obtida traçando-se uma linha tangente à borda anterior do ramo ascendente da mandíbula que se estende a outra reta tangente à borda inferior. No ponto onde essas duas linhas se cruzam é traçada uma reta perpendicular, ao longo da qual foi feita a mensuração deste índice, preconizado por Ledgerton et al, 1999 (figura 13).
- Profundidade Antegoníaca (Pant): medida, em milímetros, verificada como descrito por Dutra *et al*, 2004. Obtida do ponto mais profundo da chanfradura antegoníaca a uma linha paralela à cortical inferior da borda da mandíbula, ao longo de uma reta perpendicular (figura 14).

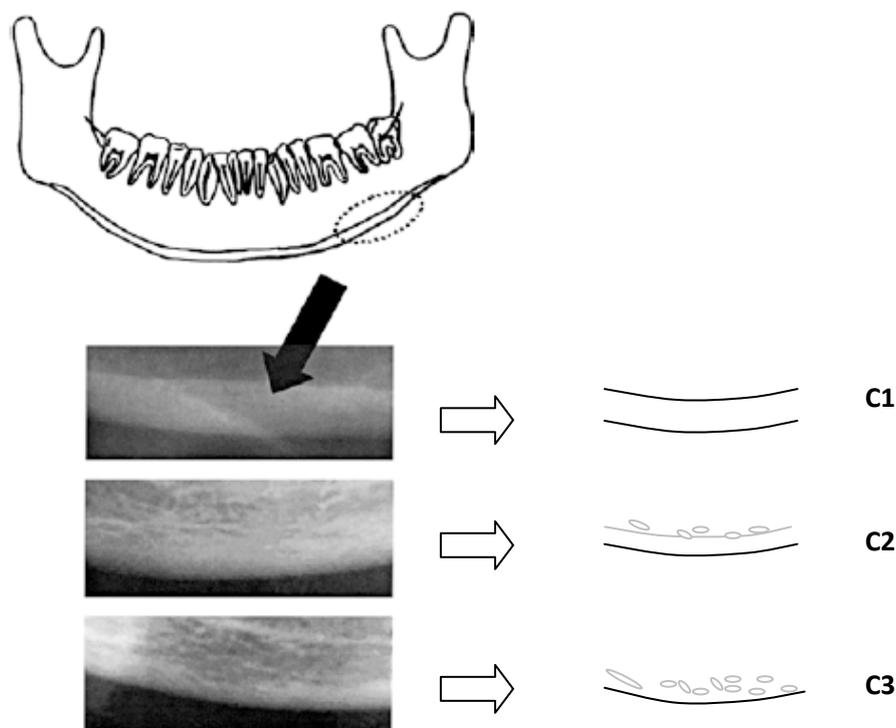


Figura 10 – Índice Mandibular Cortical (adaptado de Klemetti, 1994)

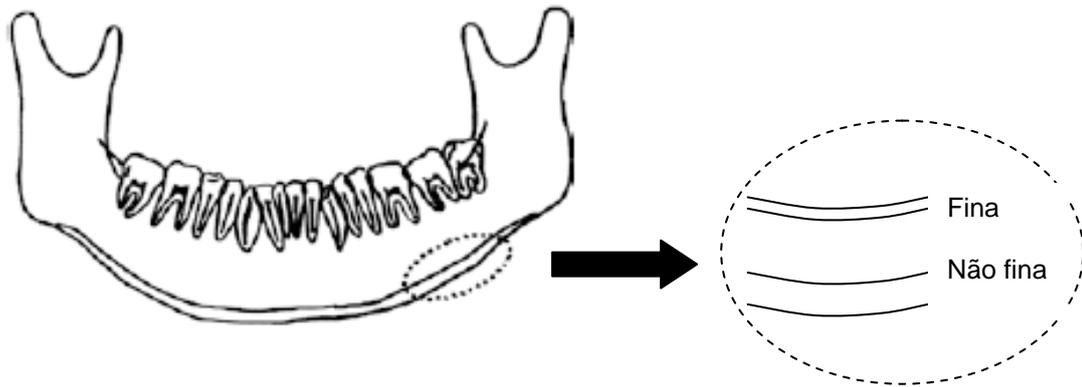


Figura 11 – Índice Visual (Lee, 2005)

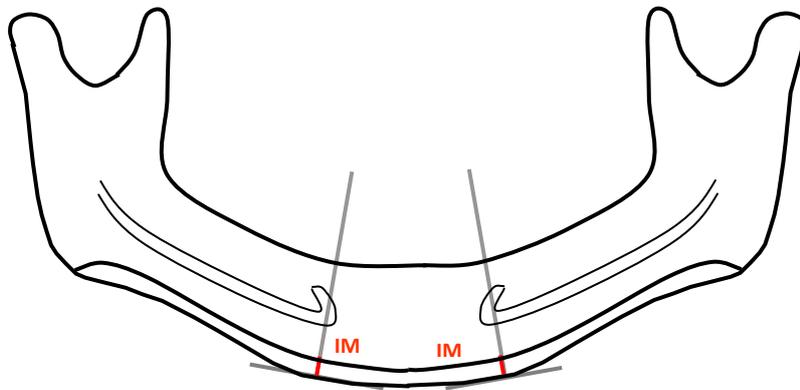


Figura 12 - Índice Mental – IM (adaptado de Devlin e Horner, 2002).

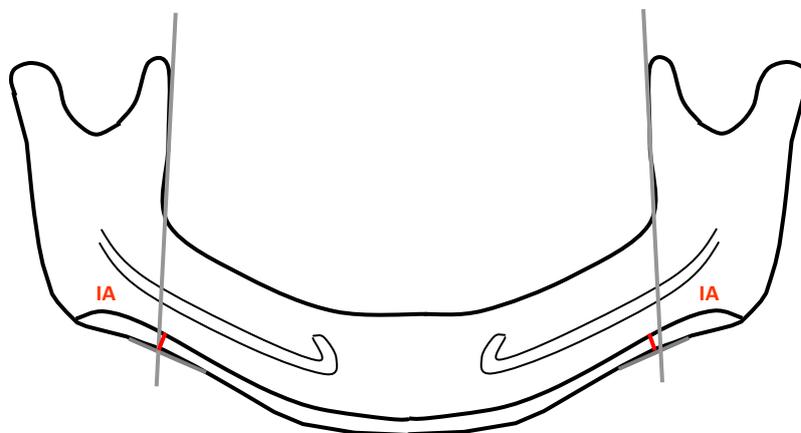


Figura 13 - Índice Antegoníaco – IA (adaptado de Ledgerton et al, 1999).

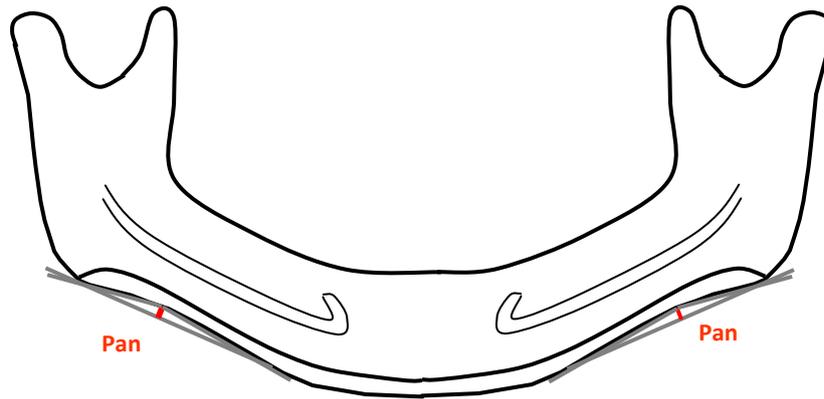


Figura 14 - Profundidade Antegoníaca – Pant (adaptado de Dutra et al, 2004).

As mensurações nas radiografias foram realizadas manualmente, com auxílio de um paquímetro digital de alta precisão, marca Mitutoyo, Japão, e lupa de mão com 90mm de diâmetro, marca Adeck, China. Foi desprezada a magnificação do aparelho da radiografia panorâmica.

Desconhecendo a idade, gênero e condição sistêmica do paciente e apenas com um número de registro das radiografias, a autora, nomeada observador 1, analisou as radiografias, medindo os cinco índices de ambos os lados sem o conhecimento do resultado da densitometria óssea, duas vezes, com um intervalo de um mês entre as duas avaliações. O resultado dessas duas mensurações foi utilizado para a avaliação da concordância intra-observador. Testes de concordância intra e interobservador foram realizados para determinar a capacidade de reprodutibilidade das mensurações dos índices.

A concordância interobservador foi avaliada, para as cinco medidas realizadas, por outros dois profissionais radiologistas odontológicos, sendo considerados observador 2 e 3. Para este teste foram selecionadas 128 radiografias panorâmicas selecionadas ao acaso. Não houve treinamento para calibração entre os observadores, porém foram seguidos os padrões preconizados pelos autores citados na descrição dos índices.

Para as análises estatísticas desse estudo foi considerada a segunda mensuração do observador 1, sendo o lado direito utilizado como padrão para a medida dos índices nas radiografias panorâmicas.

4.2.2 Radiografia Carpal

As radiografias de mão e punho foram executadas no aparelho Rotograph Plus (Villa Medical System, Itália), tempo de exposição entre 0,20 e 0,23 segundos, miliamperagem média de 10 mA e 60 kVp.

Essas radiografias foram utilizadas para predizer as idades ósseas das crianças, de acordo com o atlas radiográfico de Greulich e Pyle, necessárias para fazer o ajuste de maturação óssea nas análises densitométricas. Todos os exames foram analisados pelo mesmo observador.

Após a definição das idades ósseas, as crianças foram classificadas de acordo com faixas de idades ósseas, tendo 01 ano cada uma, desconsiderando os meses após a idade completa, por exemplo, uma criança que estava com 07 anos e 08 meses à época do exame foi incluída na faixa de 07 anos, assim como uma outra que tivesse 07 anos e 01 mês.

4.2.3 Densitometria óssea

A densitometria óssea por dupla emissão de raios x (DXA) foi realizada em todos os pacientes com o aparelho Lunar DPX-NT, marca GE, localizado no Hospital Universitário de Brasília.

Foram consideradas as regiões de coluna lombar (L1-L4) e corpo total exceto a cabeça, sítios preferidos para medidas em crianças, de acordo com o preconizado pela Sociedade Internacional de Densitometria Clínica (ISCD, 2008). Na avaliação do diagnóstico densitométrico das crianças foi utilizado o Z-score, que representa o número de desvios padrão que a densidade mineral óssea do paciente encontra-se abaixo ou acima do valor médio de referência ajustados para a idade óssea e sexo. Crianças com idades ósseas abaixo de 5 anos não tiveram diagnósticos densitométricos baseados nos Z-scores por não haver parâmetro para avaliação dessas idades. Os resultados foram interpretados à luz do banco de dados da Lunar Pediatric, pacientes com Z-scores $\leq -2,0$ foram considerados com diagnóstico de baixa massa óssea, e com Z-scores $> -2,0$, diagnóstico densitométrico normal, conforme recomendado pela Sociedade Internacional de Densitometria Clínica (ISCD, 2008). Para o diagnóstico densitométrico unificado, foram consideradas com baixa massa óssea crianças que apresentaram Z-score $\leq -2,0$ em pelo menos um dos sítios analisados.

4.2.4 Análise estatística

A análise descritiva da amostra foi realizada por meio do cálculo de médias, desvios-padrão, medianas e erros-padrão da amostra. Foram considerados apenas os indivíduos saudáveis com densidade óssea mineral normal, separados por gênero, na avaliação da distribuição dos índices radiomorfométricos, densidades minerais, conteúdos minerais ósseos, índice de massa corpórea, estatura e peso entre as faixas de idades ósseas e suas correlações.

As concordâncias intra e interobservadores para os índices mandibular cortical e visual modificado foram avaliadas pelo teste Kappa, tendo sido utilizada a classificação proposta por Landis e Koch em 1977 (apud Petrie & Sabin, 2005), na qual a variação entre 0 e 0,2 é considerada uma concordância insignificante; entre 0,21 e 0,4, concordância baixa; entre 0,41 e 0,6, moderada ou regular; entre 0,61 e 0,8, boa; e entre 0,81 e 1, concordância excelente.

As concordâncias intra e interobservador para os índices quantitativos – IM, IA e Pant – foram verificadas por meio do Coeficiente de Correlação Intraclass. Para a avaliação da reprodutibilidade do estudo foi utilizada a classificação sugerida por Pinto *et al* [acesso em 2009], na qual o valor do Coeficiente de Correlação Intraclass entre 0,4 e 0,75 considera a reprodutibilidade satisfatória, abaixo de 0,4, pobre e acima ou igual a 0,75, reprodutibilidade excelente.

Foi utilizado o Coeficiente de Correlação de Pearson (r) para verificar a existência de correlações entre os três índices quantitativos avaliados, e entre esses índices e a faixa de idades ósseas, altura, peso, índice de massa corpórea, conteúdo mineral ósseo do corpo total exceto cabeça e coluna lombar (L1 – L4), densidades minerais ósseas da coluna lombar e corpo total exceto cabeça e Z-scores da coluna lombar e corpo total. Para as análises de correlação com os índices qualitativos entre si, e entre esses e os índices quantitativos e demais variáveis foi usado o Coeficiente de Correlação de Spearman (r). Um valor de r igual à zero significa ausência de correlação, entre 0 e 0,3, correlação fraca, entre 0,31 e 0,6, regular; entre 0,61 e 0,9, correlação forte; entre 0,91 e 0,99, muito forte; e $r=1$ reflete uma correlação plena ou perfeita (Santos, 2007).

O grupo de crianças com Osteogênese Imperfeita, ao ser separado de acordo com o gênero, gerou dois subgrupos pequenos, e ainda muito heterogêneos no que diz respeito ao tipo de Osteogênese Imperfeita, fenótipos, fragilidade óssea e quantidade de doses de pamidronato administradas, por isso não foi realizado um teste estatístico para correlações dos índices com os exames densitométricos nesse grupo. Será apresentada apenas uma descrição dos achados, por meio do cálculo de médias, desvios-padrão, medianas e erros padrão da amostra.

Os indivíduos normais e as crianças acometidas pela Osteogênese Imperfeita que ainda não haviam iniciado o tratamento com o pamidronato foram incluídos na avaliação da associação dos índices radiomorfométricos com os diagnósticos densitométricos. As crianças do grupo de Osteogênese Imperfeita que já estavam recebendo administração de pamidronato não foram incluídas nessa avaliação pelo fato deste medicamento atuar diretamente na espessura do osso cortical, podendo ser um viés na interpretação dos resultados.

Para todos os testes estatísticos descritos, foi considerado um nível de significância de 95%. As análises estatísticas foram realizadas com o auxílio do programa SPSS for Windows 12.0 (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, Estados Unidos da América).

5. RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1. Distribuição da amostra

Foram avaliadas 138 crianças distribuídas conforme descrito na tabela 3.

Tabela 3 – Distribuição da amostra de acordo com a idade cronológica e gênero

		<i>Idade Cronológica</i>			
		<i>5 a 7</i>	<i>8 a 10</i>	<i>11 a 14</i>	<i>15 a 18</i>
<i>Grupo 1</i>	Masculino	19	12	10	6
	Feminino	16	18	15	4
<i>Grupo 2</i>	Masculino	8	5	3	2
	Feminino	5	8	5	2

Todas as avaliações foram realizadas dividindo os grupos de acordo com o gênero.

Grupo 1 – Crianças saudáveis

Dos 100 indivíduos avaliados, 6 foram excluídos por seus exames densitométricos encontrarem-se inadequados para análise, assim, ao final restaram 94 (noventa e quatro), 42 do gênero masculino e 52 do feminino, com idades cronológicas variando entre 5 e 18 anos. Após a avaliação das radiografias carpais essas crianças foram classificadas e agrupadas de acordo com suas idades ósseas, conforme mostra a figura 15.

Grupo 2 – Crianças com Osteogênese Imperfeita

Dos 38 sujeitos com diagnóstico de osteogênese imperfeita, dois meninos foram excluídos por seus exames densitométricos encontrarem-se inadequados para análise, e uma menina foi excluída por apresentar diagnóstico associado de doença celíaca, restando 35 (trinta e cinco), 16 do gênero masculino e 19 do feminino, com idades cronológicas

entre 5 e 16 anos. Essas crianças também foram classificadas e agrupadas de acordo com suas idades ósseas, conforme mostra a figura 16.

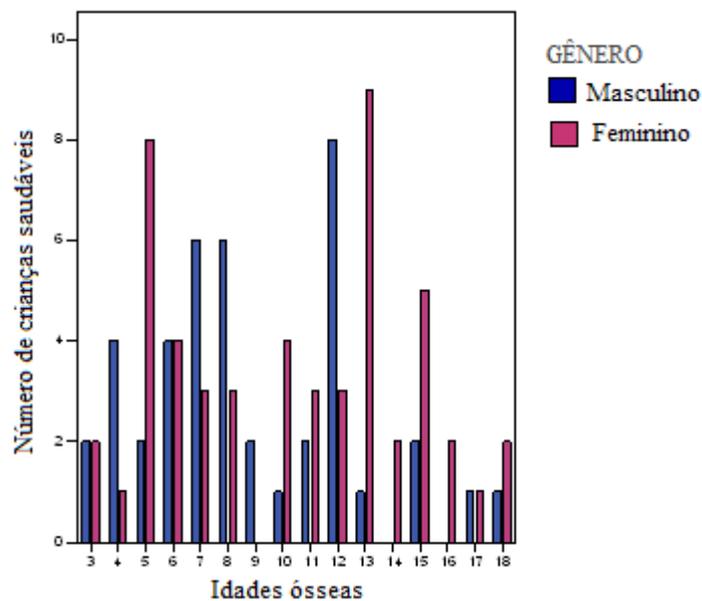


Figura 15 –Crianças saudáveis de acordo com a idade óssea

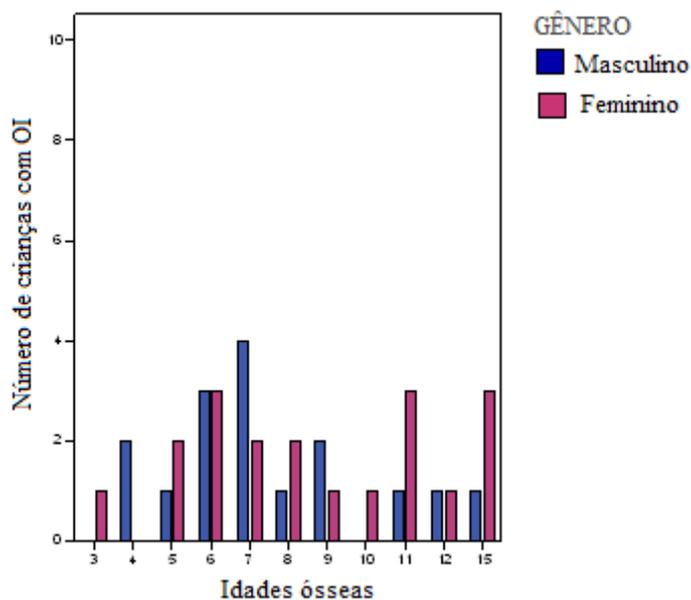


Figura 16 –Crianças com diagnóstico de Osteogênese Imperfeita de acordo com a idade óssea.

Serão apresentados separadamente os resultados dos estudos de crianças saudáveis e de acometidas pela Osteogênese Imperfeita.

5.2. Grupo 1 – Avaliação das crianças saudáveis

5.2.1. Densitometria óssea

A tabela 4 apresenta a distribuição dos pacientes em relação ao diagnóstico densitométrico unificado.

Tabela 4 - Diagnóstico densitométrico unificado de acordo com o gênero

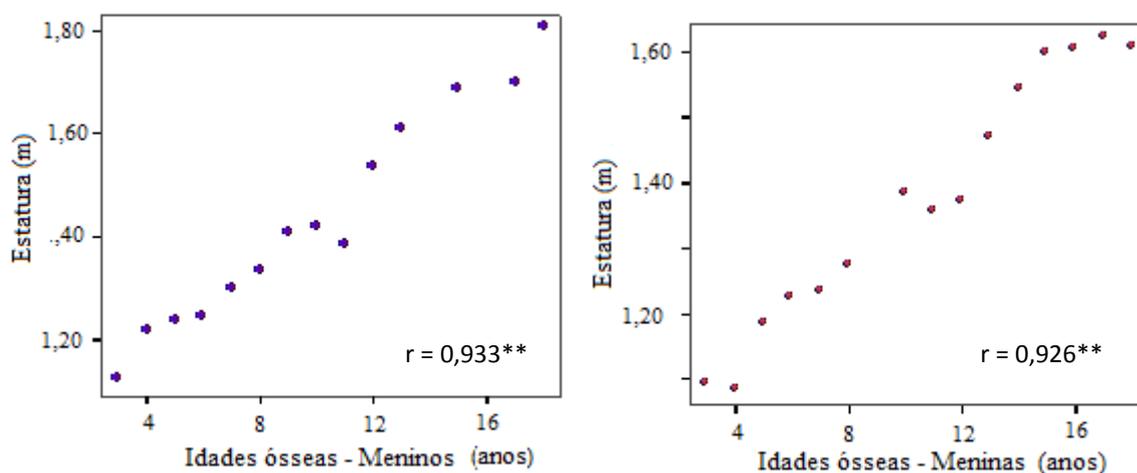
		<i>Diagnóstico Densitométrico</i>		
		<i>Normal</i>	<i>Baixa massa óssea</i>	<i>Total</i>
<i>Gênero</i>	<i>Masculino</i>	33	3	36
	<i>Feminino</i>	44	5	49
<i>Total</i>		77	8	85

No grupo de meninos, 6 crianças não tiveram diagnóstico densitométrico por apresentarem idades ósseas abaixo de 5 anos, no grupo de meninas houve 3 exclusões pelo mesmo motivo. Porém essas crianças participaram da análise descritiva do comportamento das variáveis: estatura, peso, conteúdo mineral ósseo e densidade mineral óssea em função das idades ósseas mostradas nas figuras 17 a 28.

Para a avaliação das correlações entre os índices e as densitometrias desse grupo, foram excluídos os indivíduos com diagnóstico densitométrico de baixa massa óssea e aqueles com idade óssea abaixo de 5 anos, assim as correlações mostradas nas tabelas 13 e 14 referem-se aos dados obtidos do estudo de 33 indivíduos do gênero masculino e 44 do

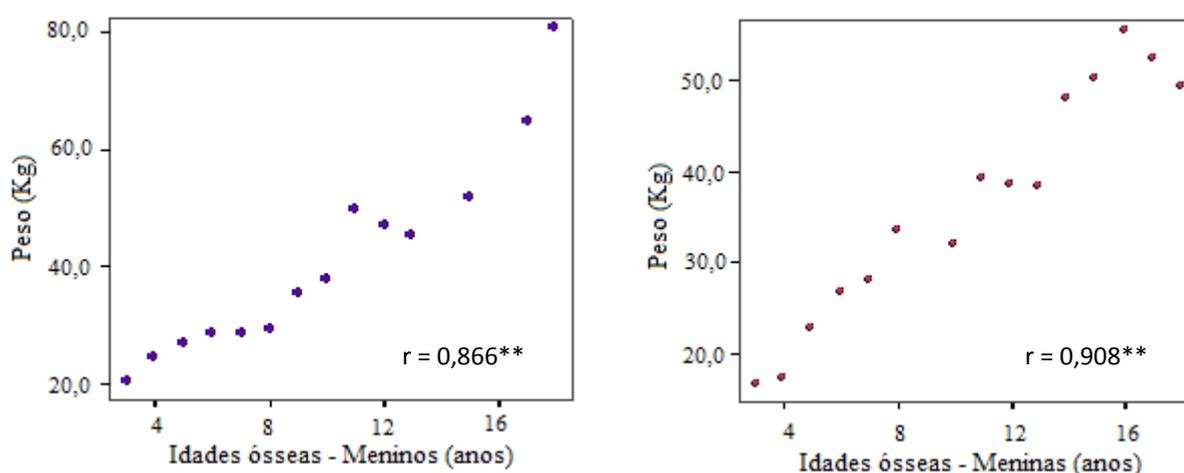
feminino com diagnóstico densitométrico normal e idades ósseas iguais ou maiores que 5 anos. Nenhuma das crianças estudadas tinha o percentil de estatura para idade e sexo ≤ 5 .

Este estudo mostrou forte correlação entre estatura, peso, conteúdo mineral ósseo e densidades minerais ósseas da coluna lombar e corpo total com as idades ósseas, o que pode ser visto nas figuras 17 a 28 e tabelas 5 e 6.



Figuras 17 e 18 – Dispersão da estatura em relação às idades ósseas em meninos e meninas.

** $p < 0,01$



Figuras 19 e 20 – Dispersão do peso em relação às idades ósseas em meninos e meninas.

** $p < 0,01$

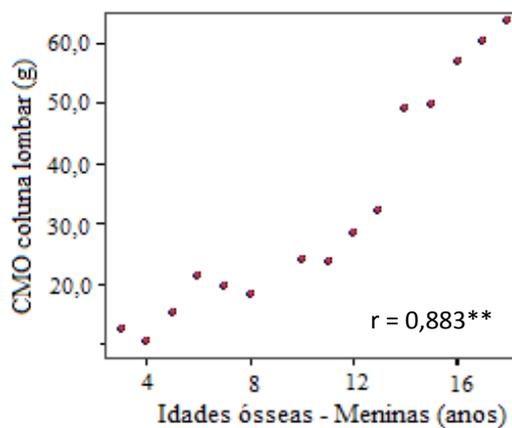
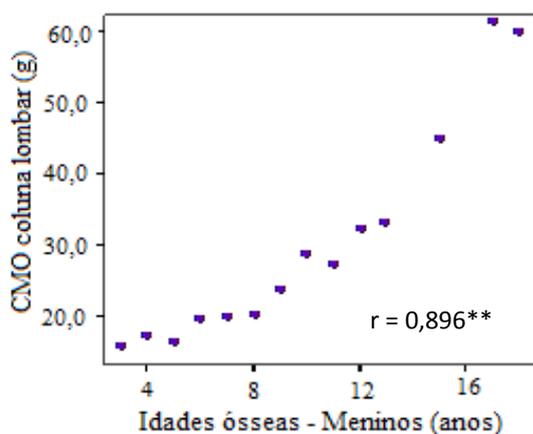


Figura 21 e 22 – Dispersão do conteúdo mineral ósseo da coluna lombar em relação às idades ósseas em meninos e meninas.

** p < 0,01

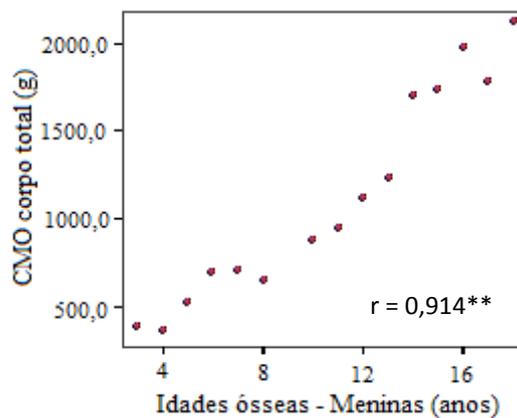
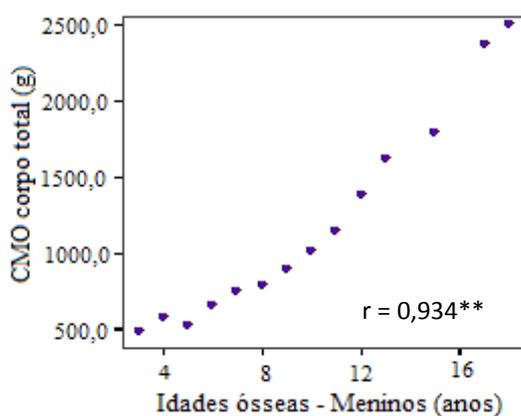


Figura 23 e 24 – Dispersão do conteúdo mineral ósseo do corpo total em relação às idades ósseas em meninos e meninas.

** p < 0,01

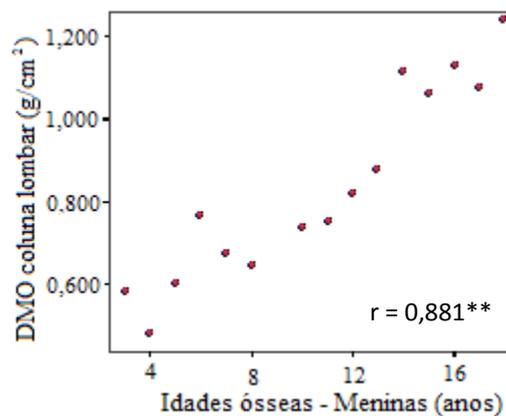
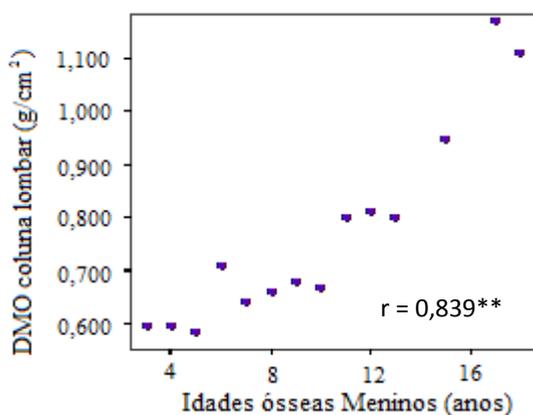


Figura 25 e 26 – Dispersão da densidade mineral óssea da coluna lombar em relação às idades ósseas em meninos e meninas.

** p < 0,01

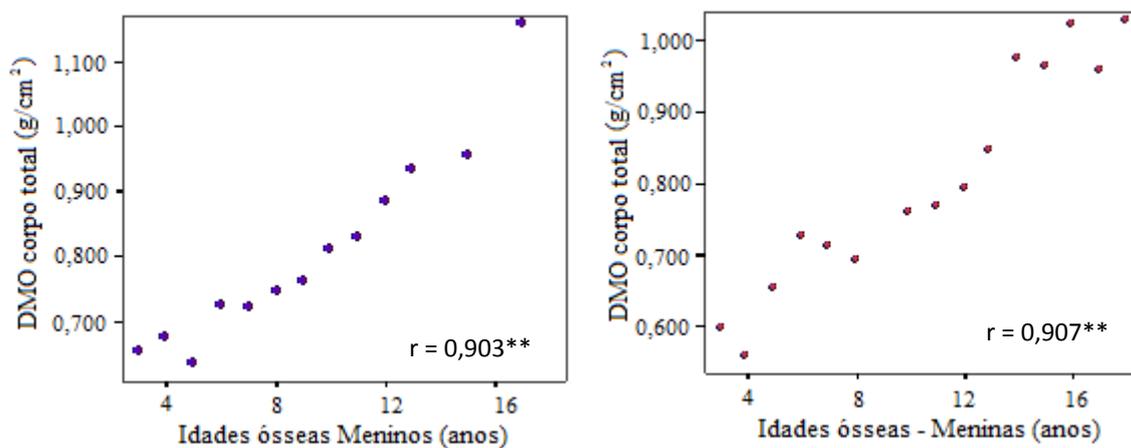


Figura 27 e 28 – Dispersão da densidade mineral óssea do corpo total em relação às idades ósseas em meninos e meninas.

** p < 0,01

Tabela 5 – Correlações de Pearson no grupo de meninos saudáveis com diagnóstico densitométrico normal.

	<i>DMO lombar</i>	<i>DMO corpo total</i>	<i>Z-score Lombar</i>	<i>Z-score corpo total</i>	<i>CMO lombar</i>	<i>CMO corpo total</i>
<i>Estatura</i>	0,831**	0,904**	- 0,208	- 0,266	0,904**	0,949**
<i>Peso</i>	0,887**	0,915**	0,041	-0,019	0,905**	0,947**
<i>IMC</i>	0,640**	0,561**	0,374*	0,289	0,560**	0,591**

* p < 0,05

** p < 0,01

Tabela 6 – Correlações de Pearson no grupo de meninas saudáveis com diagnóstico densitométrico normal.

	<i>DMO lombar</i>	<i>DMO corpo total</i>	<i>Z-score Lombar</i>	<i>Z-score corpo total</i>	<i>CMO lombar</i>	<i>CMO corpo total</i>
<i>Estatura</i>	0,890**	0,932**	0,036	- 0,053	0,904**	0,940**
<i>Peso</i>	0,890**	0,911**	0,088	- 0,043	0,893**	0,925**
<i>IMC</i>	0,404**	0,367*	0,085	- 0,077	0,359*	0,388**

* p < 0,05

** p < 0,01

5.2.2. Índices Radiomorfométricos

5.2.2.1. Concordâncias intra-observador para os índices radiomorfométricos

A. Índices Qualitativos

Foi encontrado Kappa de 0,794 na avaliação da concordância intra-observador entre as duas mensurações do observador 1 para o índice mandibular cortical e de 0,870 para o índice visual. Para o índice mandibular cortical modificado, com exclusão do valor intermediário C2, foi encontrado Kappa de 0,806 (tabela 7).

Tabela 7 – Concordância intra-observador para os índices qualitativos

<i>Índices qualitativos</i>	<i>Kappa</i>	<i>Erro padrão da amostra</i>
<i>Índice mandibular cortical</i>	0,794	0,053
<i>Índice visual</i>	0,870	0,048
<i>Índice mandibular cortical excluindo C2</i>	0,806	0,084

$p < 0,001$

B. Índices Quantitativos

A análise de concordância para os índices quantitativos foi realizada por meio do Coeficiente de Correlação Intraclasse (CCI). A tabela 8 mostra os valores dos coeficientes e seus limites superior e inferior, para um intervalo de confiança de 95%.

Tabela 8 – Concordância intra-observador para os índices quantitativos

<i>Índices quantitativos</i>	<i>Coeficiente de Correlação Intraclasse</i>	<i>Intervalo de confiança de 95%</i>	
		<i>Limite inferior</i>	<i>Limite superior</i>
<i>Índice Mental</i>	0,824	0,758	0,873
<i>Índice Antegoníaco</i>	0,746	0,658	0,814
<i>Índice Profundidade Antegoníaca</i>	0,895	0,855	0,925

$p < 0,001$

5.2.2.2. Concordâncias interobservador para os índices radiomorfométricos

A. Índices Qualitativos

A tabela 9 apresenta a concordância interobservadores para os índices qualitativos utilizando o teste Kappa.

Tabela 9 -. Concordância interobservadores para os índices qualitativos

<i>Examinadores</i>	<i>Índice Mandibular Cortical</i>		<i>Índice Mandibular Cortical excluindo C2</i>		<i>Índice Visual</i>	
	<i>Kappa</i>	<i>EPM</i>	<i>Kappa</i>	<i>EPM</i>	<i>Kappa</i>	<i>EPM</i>
<i>1 x 2</i>	0,477	0,075	0,628	0,114	0,632	0,076
<i>1 x 3</i>	0,265	0,074	0,439	0,136	0,394	0,087
<i>2 x 3</i>	0,569	0,079	0,526	0,145	0,665	0,081

$p < 0,001$

B. Índices Quantitativos

A análise de concordância para os índices quantitativos foi realizada por meio do Coeficiente de Correlação Intraclasse (CCI). A tabela 10 mostra os valores dos coeficientes e seus limites superior e inferior, para um intervalo de confiança de 95%, para a comparação entre os observadores 1, 2 e 3.

Tabela 10 – Concordância intra-observador para o índice mental

<i>Examinadores</i>	<i>Coeficiente de Correlação Intraclasse</i>	<i>Intervalo de confiança de 95%</i>	
		<i>Limite inferior</i>	<i>Limite superior</i>
<i>1 x 2</i>	0,791	0,715	0,848
<i>1 x 3</i>	0,716	0,619	0,792
<i>2 x 3</i>	0,916	0,882	0,940

Tabela 11 – Concordância intra-observador para o índice antegoniaco

<i>Examinadores</i>	<i>Coefficiente de Correlação Intraclasse</i>	<i>Intervalo de confiança de 95%</i>	
		<i>Limite inferior</i>	<i>Limite superior</i>
<i>1 x 2</i>	0,719	0,623	0,793
<i>1 x 3</i>	0,750	0,663	0,817
<i>2 x 3</i>	0,827	0,763	0,875

Tabela 12 – Concordância intra-observador para o índice profundidade antegoniaca

<i>Examinadores</i>	<i>Coefficiente de Correlação Intraclasse</i>	<i>Intervalo de confiança de 95%</i>	
		<i>Limite inferior</i>	<i>Limite superior</i>
<i>1 x 2</i>	0,850	0,793	0,892
<i>1 x 3</i>	0,861	0,809	0,900
<i>2 x 3</i>	0,929	0,900	0,949

5.2.2.3 Correlações entre os índices radiomorfométricos em indivíduos saudáveis com densidade óssea normal

Foi encontrada forte correlação entre os índices mental e antegoniaco ($r = 0,764$) no grupo de meninos, para as meninas essa correlação foi regular ($r = 0,437$) para $p < 0,01$; não foi encontrada correlação para o índice profundidade antegoniaca em ambos os grupos.

O índice visual apresentou correlação negativa regular com os índices mental ($r = -0,388$) e antegoniaco ($r = -0,378$) em meninos, para $p < 0,05$; no grupo de meninas mostrou as mesmas correlações negativas: $r = -0,496$ com o índice mental e $r = -0,404$ com o antegoniaco, para $p < 0,01$. Com o índice mandibular cortical apresentou correlação positiva regular ($r = 0,400$, para $p < 0,01$) apenas no grupo de meninas.

5.2.2.4. Correlações entre os índices radiomorfométricos e a densitometria óssea em indivíduos saudáveis com densidade óssea normal

A. Índices qualitativos

Este estudo não mostrou correlação entre o índice mandibular cortical e as variáveis testadas no exame densitométrico para meninos e meninas. Não houve correlações com o índice de massa corpórea em meninos e meninas. As correlações encontradas para o índice visual são mostradas na tabela 13.

Tabela 13 – Correlações com o índice visual em crianças saudáveis com densidade mineral óssea normal

	<i>Idades ósseas</i>	<i>Estatura</i>	<i>Peso</i>	<i>DMO coluna lombar</i>	<i>DMO corpo total</i>	<i>CMO coluna lombar</i>	<i>CMO corpo total</i>
<i>Meninos</i>	- 0,295	- 0,342*	- 0,368*	- 0,334*	- 0,324	- 0,383*	- 0,378*
<i>Meninas</i>	-0,365*	-0,426**	-0,382**	-0,350*	-0,417**	-0,381**	-0,381**

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

B. Índices quantitativos

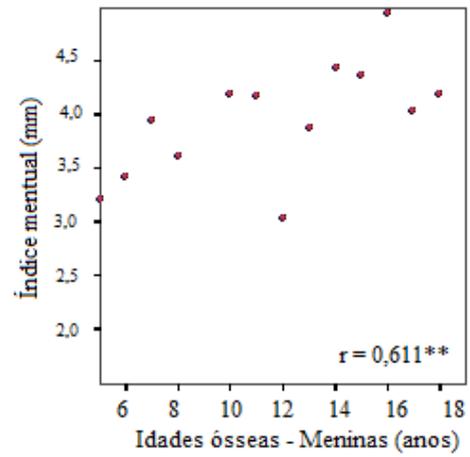
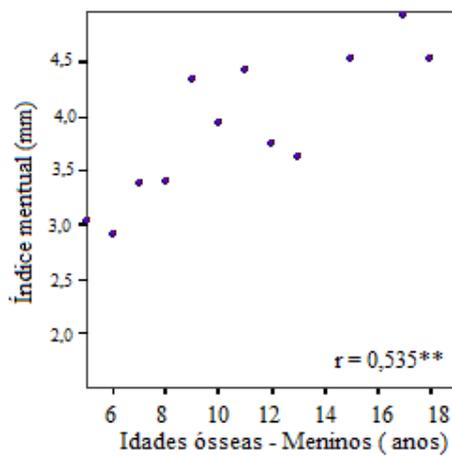
A tabela 14 e as figuras de 29 a 48 mostram as correlações encontradas para os índices mental, antegoníaco e profundidade antegoníaca. Este estudo não mostrou correlação desses índices com os Z-scores da coluna lombar e corpo total para meninos e meninas.

Tabela 14 – Correlações com os índices mental e antegoníaco em crianças saudáveis com densidade mineral óssea normal.

<i>Índices</i>		<i>Idades ósseas</i>	<i>Estatura</i>	<i>Peso</i>	<i>IMC</i>
<i>Mental</i>	<i>Meninos</i>	0,535**	0,553**	0,640**	0,585**
	<i>Meninas</i>	0,611**	0,600**	0,613**	0,354*
<i>Antegoníaco</i>	<i>Meninos</i>	0,503**	0,609**	0,551**	0,350*
	<i>Meninas</i>	0,544**	0,599**	0,640**	0,332*
<i>Profundidade Antegoníaca</i>	<i>Meninos</i>	-0,188	- 0,077	- 0,115	- 0,085
	<i>Meninas</i>	- 0,340*	-0,373*	-0,386*	- 0,250

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$



Figuras 29 e 30 – Dispersão do índice mental em relação às estaturas em meninos e meninas. Os pontos mostram médias. ** $p < 0,01$

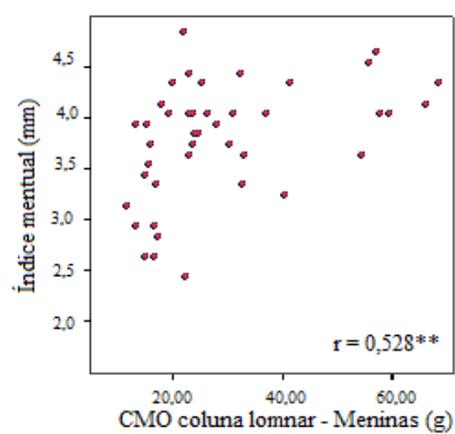
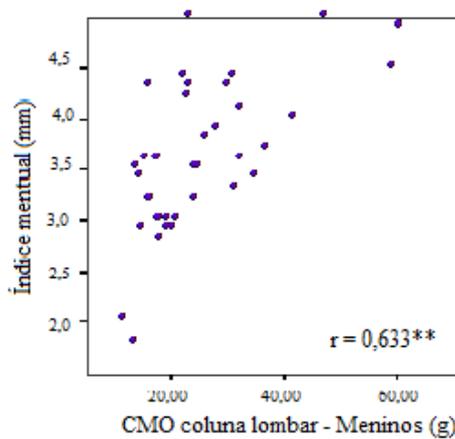


Figura 31 e 32 – Dispersão do índice mental em relação aos conteúdos minerais ósseos da coluna lombar em meninos e meninas. Os pontos mostram médias. ** $p < 0,01$

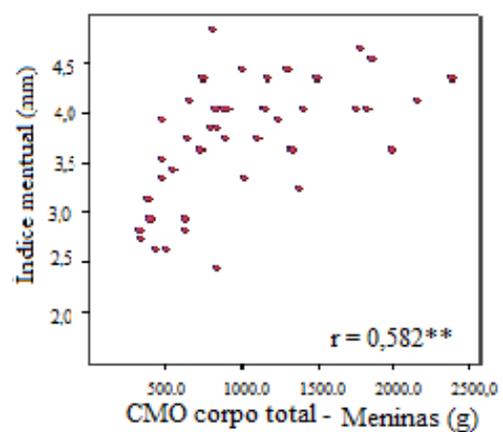
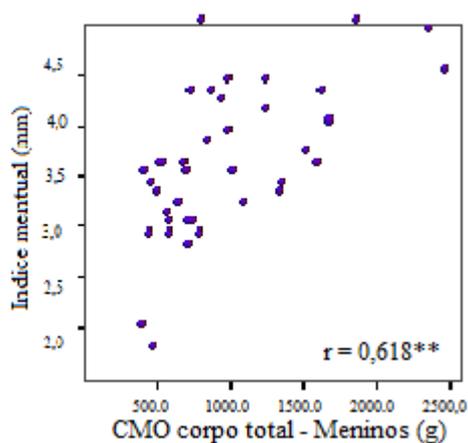


Figura 33 e 34 – Dispersão do índice mental em relação aos conteúdos minerais ósseos do corpo total em meninos e meninas. Os pontos mostram médias. ** $p < 0,01$

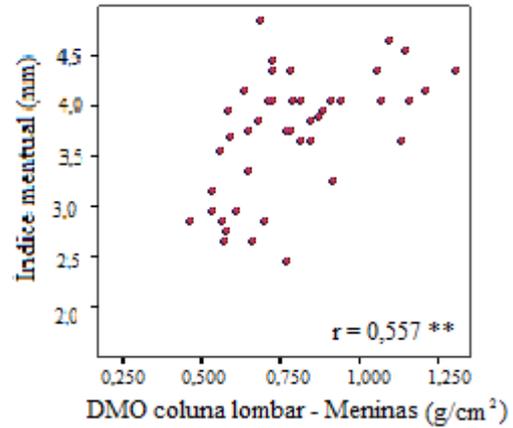
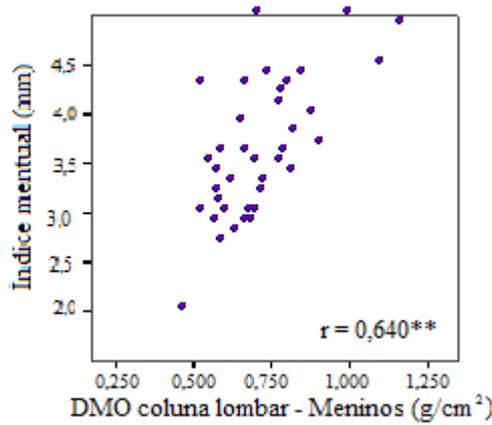


Figura 35 e 36 – Dispersão do índice mental em relação às densidades minerais ósseas da coluna lombar em meninos e meninas. Os pontos mostram médias. ** $p < 0,01$

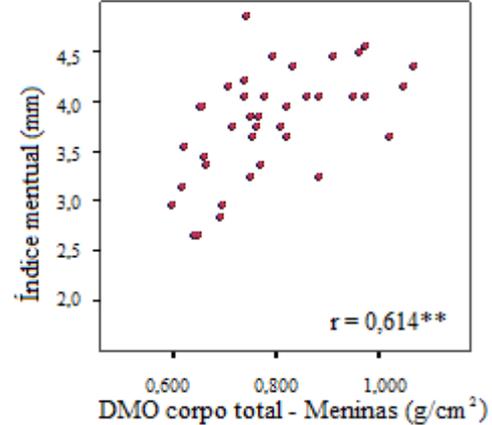
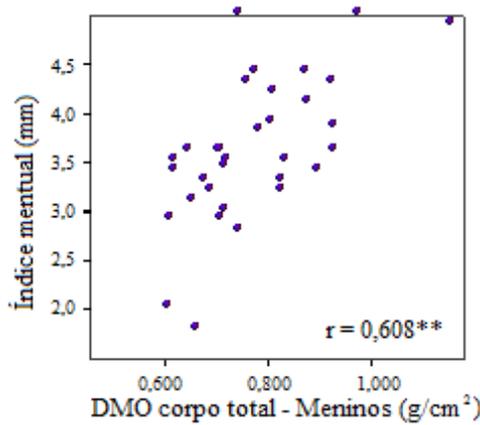


Figura 37 e 38 – Dispersão do índice mental em relação às densidades minerais ósseas do corpo total em meninos e meninas. Os pontos mostram médias. ** $p < 0,01$

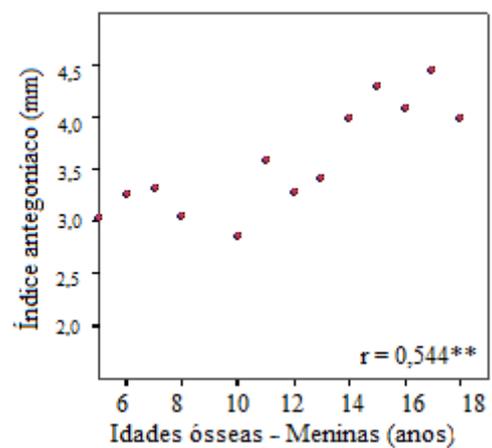
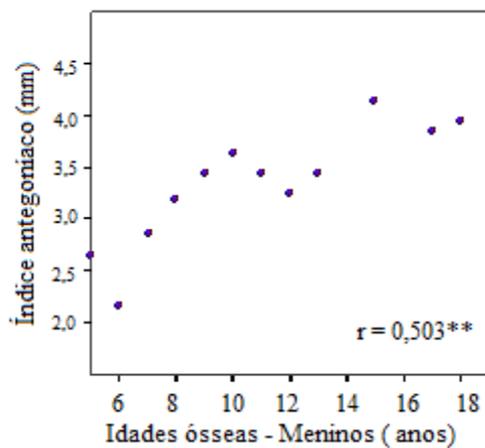


Figura 39 e 40 – Dispersão do índice antegoniaco em relação às estaturas em meninos e meninas. Os pontos mostram médias. ** $p < 0,01$

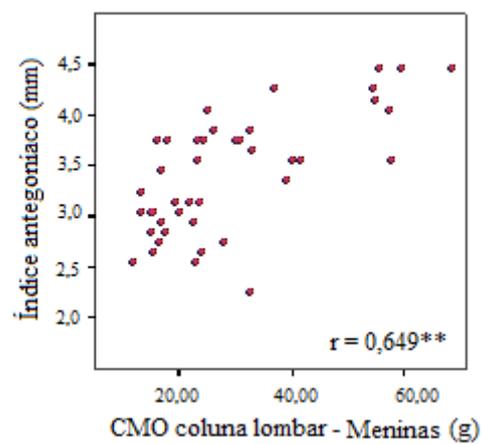
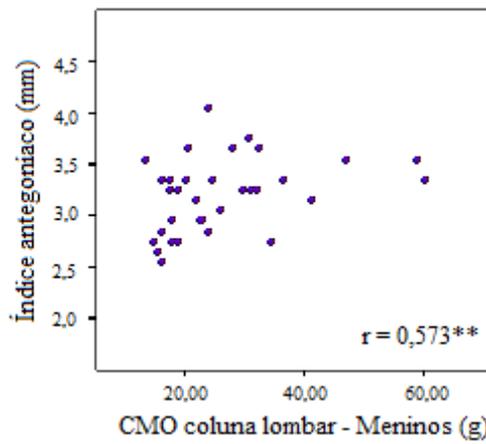


Figura 41 e 42 – Dispersão do índice antegoniaco em relação aos conteúdos minerais ósseos da coluna lombar em meninos e meninas. Os pontos mostram médias. $** p < 0,01$

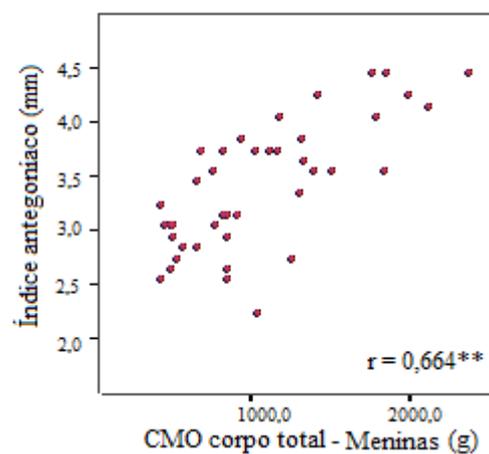
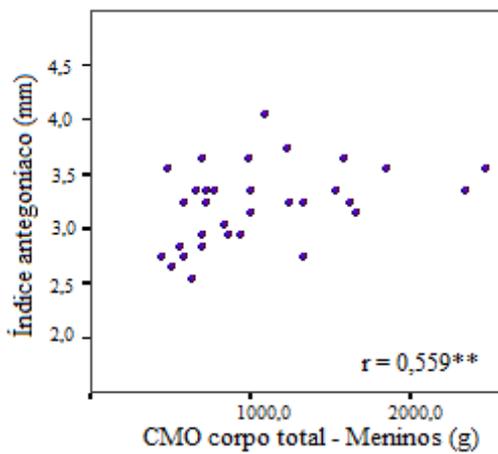


Figura 43 e 44 – Dispersão do índice antegoniaco em relação aos conteúdos minerais ósseos do corpo total em meninos e meninas. Os pontos mostram médias. $** p < 0,01$

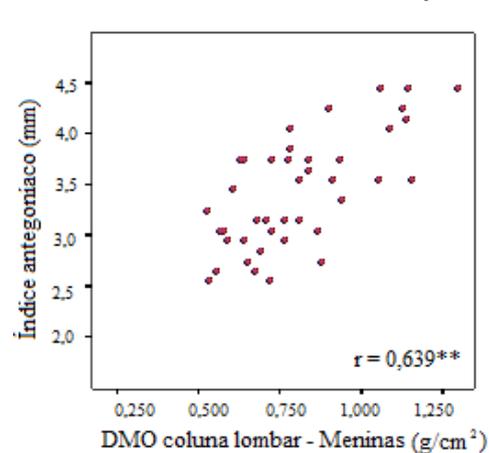
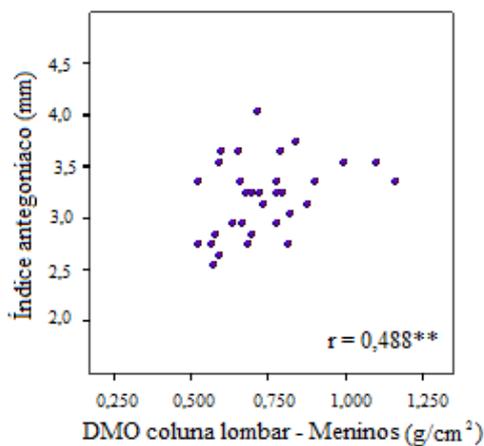


Figura 45 e 46 – Dispersão do índice mentual em relação às densidades minerais ósseas da coluna lombar em meninos e meninas. Os pontos mostram médias. $** p < 0,01$

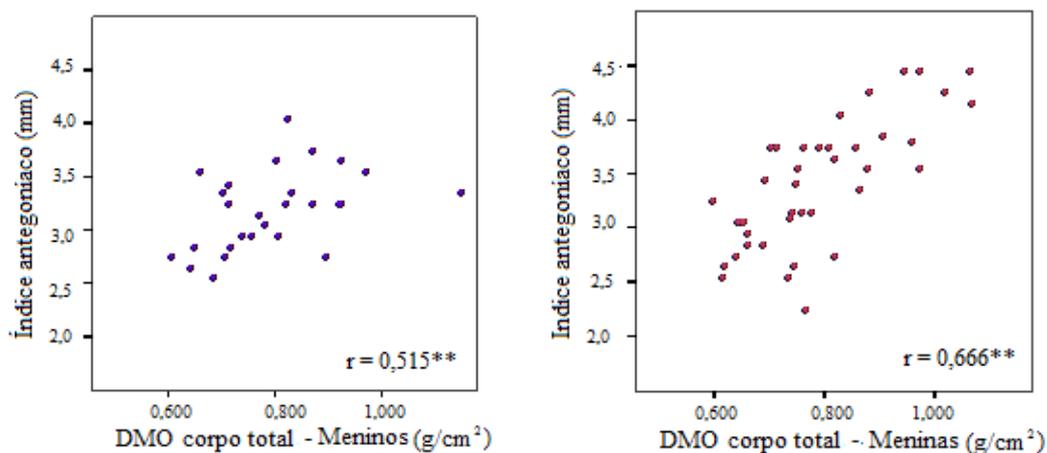


Figura 47 e 48 – Dispersão do índice mental em relação às densidades minerais ósseas do corpo total em meninos e meninas. Os pontos mostram médias. ** $p < 0,01$

Neste grupo foi encontrado um valor médio de 3,60mm com desvio padrão de 0,69mm para o índice mental, e de 3,08mm com desvio padrão de 0,74mm para o índice antegoniaco, em meninos. Nas meninas o valor médio do índice mental foi 3,82mm, com desvio padrão de 0,66mm; e do índice antegoniaco foi 3,46mm, com desvio padrão de 0,67mm.

5.3 Grupo 2 - Avaliação das crianças com diagnóstico de Osteogênese Imperfeita

Das crianças com Osteogênese Imperfeita, 16 eram do gênero masculino e 19 do feminino. De todas as crianças, apenas 4 meninas e 4 meninos ainda não haviam iniciado o tratamento com o pamidronato. Esses dados, juntamente com as idades ósseas, tipo de Osteogênese Imperfeita, número de doses de pamidronato administradas até o dia dos exames, e Z-scores da coluna lombar e corpo total estão descritos no anexo 3.

Quanto ao diagnóstico densitométrico unificado, no grupo de meninos houve 7 crianças com diagnóstico normal e 6 com baixa massa óssea; no de meninas, 11 com

diagnóstico normal e 7 com baixa massa óssea. Não tiveram diagnóstico densitométrico as crianças com idades ósseas abaixo de 5 anos: 3 meninos e 1 menina. A distribuição das crianças quanto ao gênero, tipo de Osteogênese Imperfeita, doses de pamidronato administradas e diagnóstico densitométrico está apresentada na tabela 15.

No grupo dos meninos, uma das crianças não teve seu exame densitométrico de corpo total avaliado por encontrar-se inadequado para análise, e outra não teve seu exame de coluna lombar avaliado, pelo mesmo motivo. No grupo de meninas, duas crianças não tiveram seus exames de corpo total avaliados e outras duas não tiveram seus exames de coluna lombar por encontrarem-se inadequados. As médias, desvios-padrão, medianas e erros padrão da amostra dos valores de Z-score da coluna lombar e corpo total de meninos e meninas estão nas tabelas 16 e 17.

Tabela 15 – Distribuição das crianças com OI de acordo com tipo, gênero, diagnóstico densitométrico unificado e doses de pamidronato.

Tipo de OI	Gênero	Diagnóstico densitométrico	Número de doses de pamidronato			Total	Total por gênero	Total por tipo de OI
			Zero	1 -3	4 ou mais			
I	Masculino	Normal	1	0	0	1	3	8
		Baixa massa óssea	1	0	1	2		
	Feminino	Normal	2	0	2	4	5	
		Baixa massa óssea	0	1	0	1		
III	Masculino	Normal	0	0	3	3	6	11
		Baixa massa óssea	1	0	2	3		
	Feminino	Normal	0	0	0	0	5	
		Baixa massa óssea	1	1	3	5		
IV	Masculino	Normal	0	1	2	3	8	13
		Baixa massa óssea	1	1	3	5		
	Feminino	Normal	0	0	3	3	8	
		Baixa massa óssea	1	3	1	5		

Tabela 16 – Valores do Z-score da coluna lombar de crianças com Osteogênese Imperfeita

<i>Gênero</i>	<i>Z-score coluna lombar</i>	
	<i>Média ± DP</i>	<i>Mediana ± EPM</i>
<i>Meninos</i>	- 1,87 ± 1,63	- 1,90 ± 0,43
<i>Meninas</i>	- 2,7 ± 1,49	- 2,20 ± 0,36

DP – Desvio padrão

EPM – Erro padrão da média

Tabela 17 – Valores do Z-score do corpo total de crianças com Osteogênese Imperfeita

<i>Gênero</i>	<i>Z-score corpo total</i>	
	<i>Média ± DP</i>	<i>Mediana ± EPM</i>
<i>Meninos</i>	- 0,81 ± 1,40	- 0,50 ± 0,39
<i>Meninas</i>	- 1,93 ± 1,55	- 2,10 ± 0,37

DP – Desvio padrão

EPM – Erro padrão da média

As distribuições dos índices mandibular cortical, visual, mentoniano e antegoníaco em relação ao tipo de Osteogênese Imperfeita estão apresentadas nas figuras 49 a 51.

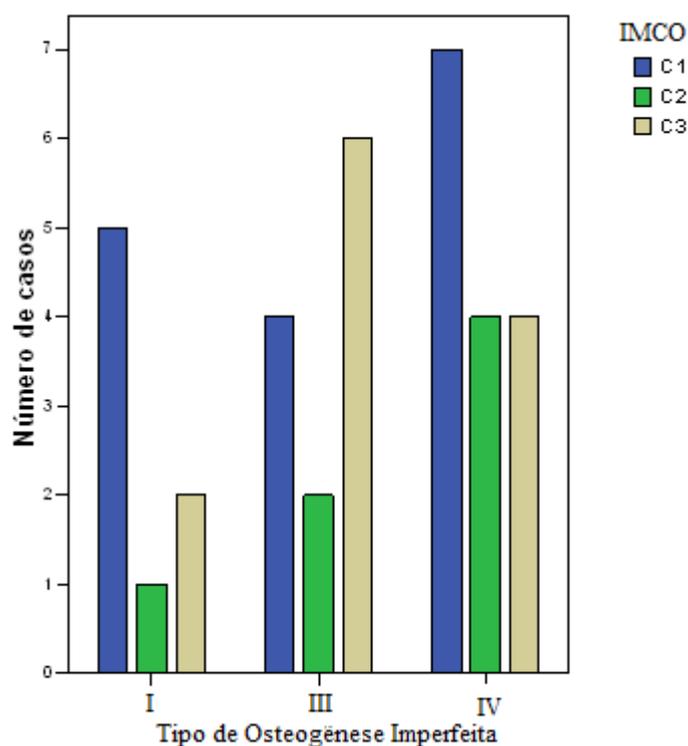


Figura 49 –Índice mandibular cortical em crianças de ambos os gêneros em relação ao tipo de Osteogênese Imperfeita

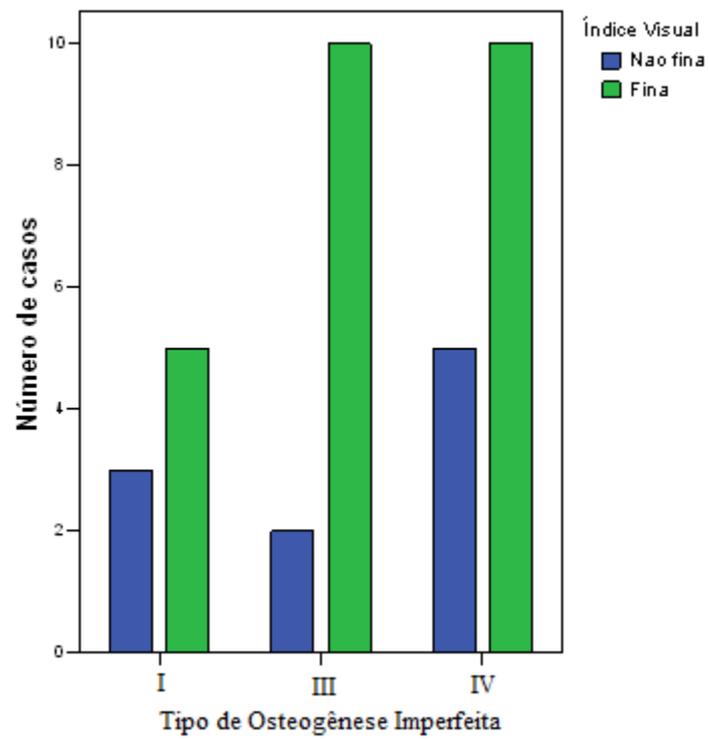


Figura 50 –Índice visual em crianças de ambos os gêneros em relação ao tipo de Osteogênese Imperfeita

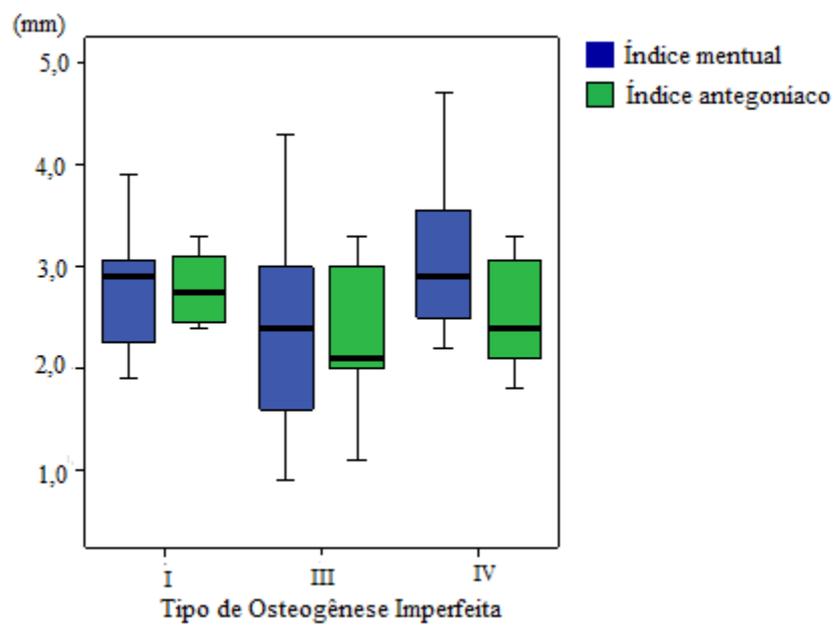


Figura 51 – Índices mental e antegoniaco em crianças de ambos os gêneros em relação ao tipo de Osteogênese Imperfeita

As distribuições dos índices mandibular cortical, visual, mentoniano e antagoniaco em relação à quantidade de doses de pamidronato administradas está apresentada nas figuras 52 a 54.

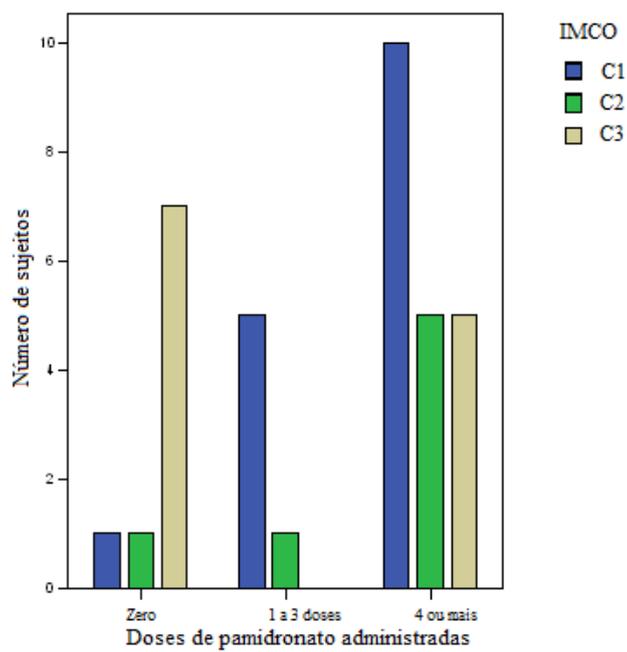


Figura 52 – Índice mandibular cortical em relação ao número de doses de pamidronato administradas em crianças com Osteogênese Imperfeita

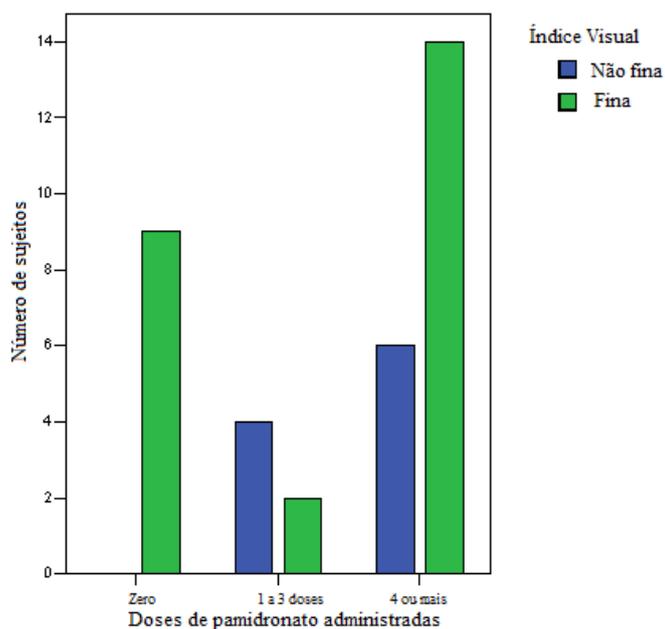


Figura 53 – Índice visual em relação ao número de doses de pamidronato administradas em crianças com Osteogênese Imperfeita

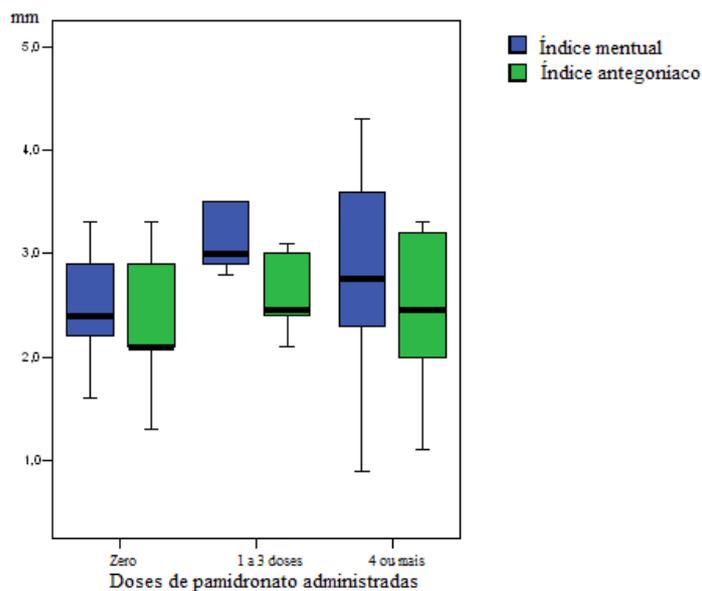


Figura 54 – Índices mental e antegoniaco em relação ao número de doses de pamidronato administradas em crianças com Osteogênese Imperfeita

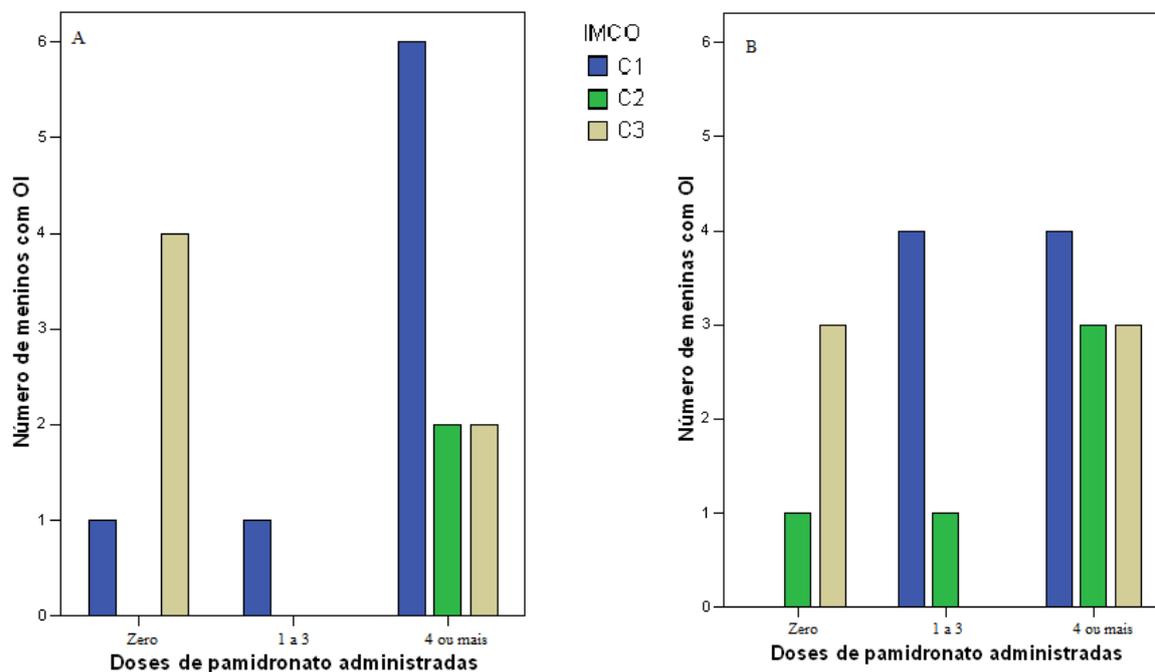
A distribuição dos índices mandibular cortical e visual em relação ao diagnóstico densitométrico unificado para meninos e meninas separadamente estão nas tabelas 18 e 19, e em relação ao número de doses administradas de pamidronato estão nas figuras 55 e 56.

Tabela 18 – Distribuição do índice mandibular cortical para o grupo de crianças com OI em relação ao diagnóstico densitométrico unificado.

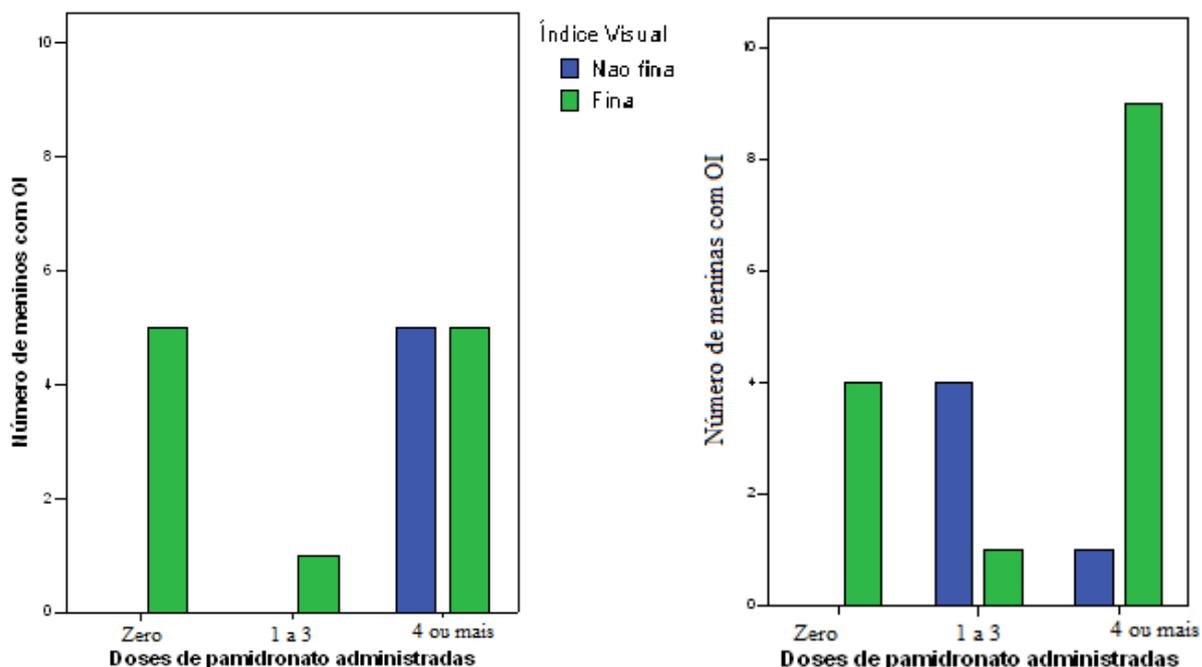
Gênero	Diagnóstico densitométrico	IMCO		
		C1	C2	C3
Masculino	Normal	4	2	1
	Baixa massa óssea	3	0	4
Feminino	Normal	4	2	1
	Baixa massa óssea	4	3	4

Tabela 19 – Índice visual em crianças com OI em relação ao diagnóstico densitométrico unificado.

Gênero	Diagnóstico densitométrico	Índice Visual	
		Não fina	Fina
Masculino	Normal	3	4
	Baixa massa óssea	1	6
Feminino	Normal	1	6
	Baixa massa óssea	4	7



Figuras 55 e 56 – Índice mandibular cortical em relação ao número de doses de pamidronato administradas em meninos (A) e meninas (B) com Osteogênese Imperfeita



Figuras 57 e 58 – Índice visual em relação ao número de doses de pamidronato administradas em meninos (A) e meninas (B) com Osteogênese Imperfeita

As médias, desvios-padrão, medianas, erros padrão da média e valores mínimo e máximo dos índices mental e antegoníaco com relação ao diagnóstico densitométrico encontram-se descritos nas tabelas 20 e 21. As tabelas 22 e 23 mostram as médias, desvios-padrão, medianas, erros padrão da amostra e valores mínimo e máximo dos mesmos índices de acordo com o número de doses de pamidronato administradas até o dia dos exames. Para o índice profundidade antegoníaca não foi feita descrição por este não ter mostrado correlação com os exames densitométricos das crianças saudáveis.

Tabela 20 – Valores do índice mental para o grupo de crianças com OI de acordo com o diagnóstico densitométrico unificado e gênero.

Gênero	Diagnóstico densitométrico	Índice mental				
		Média ± DP	Mediana	EPM	Mínimo	Máximo
Masculino	Normal	3,25 ± 0,82	3,20	0,31	1,9	4,3
	Baixa massa óssea	2,75 ± 0,63	2,60	0,25	2,2	3,9
Feminino	Normal	2,57 ± 0,44	2,70	0,17	1,9	3,1
	Baixa massa óssea	2,75 ± 1,04	2,90	0,33	0,9	4,7

Tabela 21 – Valores do índice antegoníaco para o grupo de crianças com OI de acordo com o diagnóstico densitométrico unificado e gênero.

Gênero	Diagnóstico densitométrico	Índice antegoníaco				
		Média ± DP	Mediana	EPM	Mínimo	Máximo
Masculino	Normal	2,68 ± 0,81	3,00	0,30	1,1	3,3
	Baixa massa óssea	2,35 ± 0,70	2,10	0,26	1,7	3,3
Feminino	Normal	2,20 ± 0,56	2,4	0,21	1,3	2,9
	Baixa massa óssea	2,50 ± 0,46	2,40	0,14	2,0	3,3

Tabela 22 – Valores do índice mental para o grupo de crianças com OI de acordo com o número de doses de pamidronato administradas.

Gênero	Doses de pamidronato	Índice mental				
		Média ± DP	Mediana	EPM	Mínimo	Máximo
Masculino	Zero	2,50 ± 0,33	2,40	0,15	2,2	2,9
	1 – 3	2,90	2,9	-	2,9	2,9
	4 ou mais	3,32 ± 0,76	3,60	0,28	1,9	4,3
Feminino	Zero	2,47 ± 0,85	2,50	0,42	1,6	3,3
	1 – 3	3,4 ± 0,77	3,00	0,34	2,8	4,7
	4 ou mais	2,21 ± 0,69	2,30	0,23	0,9	3,0

Tabela 23 – Valores do índice antegoniaco para o grupo de crianças com OI de acordo com o número de doses de pamidronato administradas.

Gênero	Doses de pamidronato	Índice antegoniaco				
		Média ± DP	Mediana	EPM	Mínimo	Máximo
Masculino	Zero	2,40 ± 0,64	2,10	0,28	1,70	3,30
	1 – 3	2,10	2,10	-	2,10	2,10
	4 ou mais	2,65 ± 0,80	3,10	0,25	1,1	3,3
Feminino	Zero	2,40 ± 0,88	2,50	0,44	1,3	3,3
	1 – 3	2,68 ± 0,34	2,50	0,15	2,4	3,1
	4 ou mais	2,19 ± 0,31	2,05	0,98	1,8	2,7

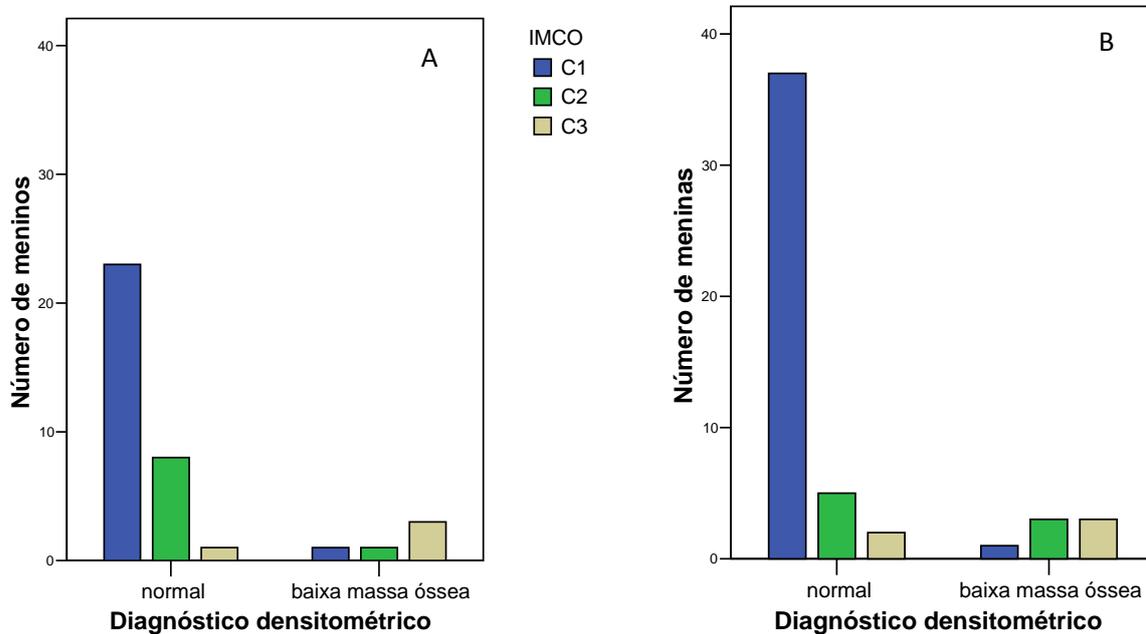
5.4. Associação dos índices radiomorfométricos com o diagnóstico densitométrico unificado

Para esta avaliação foram considerados todos os sujeitos do grupo de crianças saudáveis, exceto os menores de 5 anos de idade óssea, e as crianças com Osteogênese Imperfeita que ainda não haviam começado o tratamento com o pamidronato (tabela 24). No grupo de meninos foram encontrados 34 sujeitos com diagnóstico densitométrico normal e 6 (15%) com baixa massa óssea; no grupo de meninas, 46 com diagnóstico normal e 7 (13,2%) com baixa massa óssea.

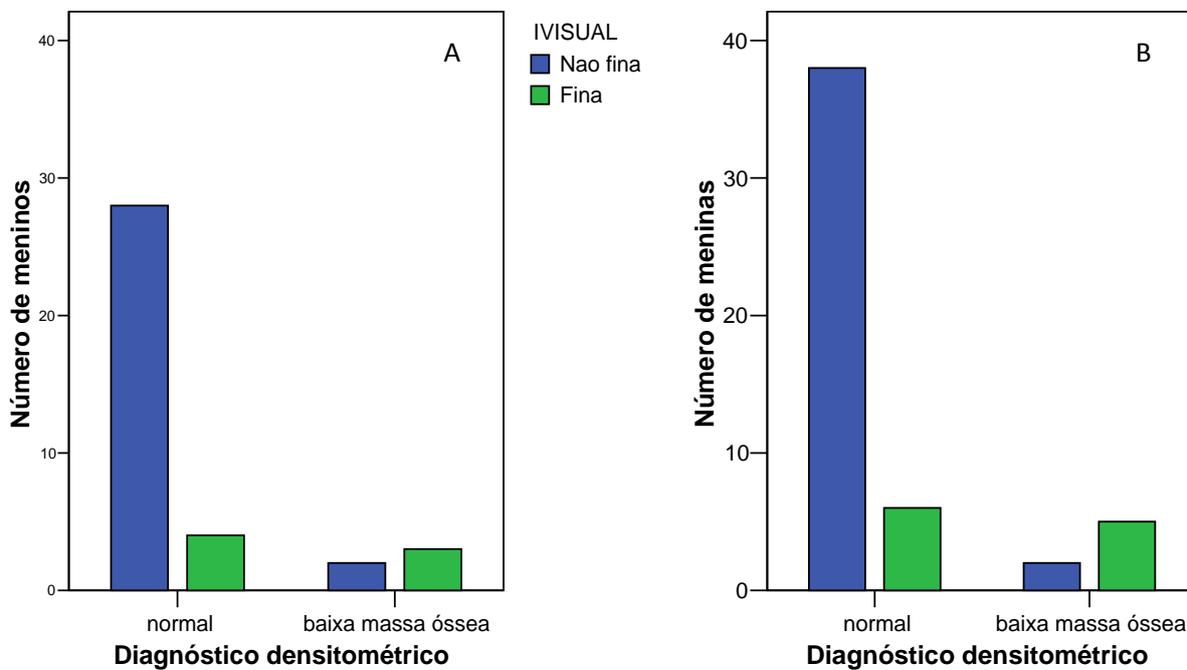
Tabela 24 - Distribuição da amostra de acordo com o diagnóstico densitométrico unificado

Gênero		Diagnóstico Densitométrico	
		Normal	Baixa massa óssea
Meninos	Saudáveis	33	3
	Osteogênese Imperfeita	1	3
Meninas	Saudáveis	44	5
	Osteogênese Imperfeita	2	2
	TOTAL	80	13

A distribuição dos índices qualitativos de acordo com o diagnóstico densitométrico unificado para este grupo encontra-se nas figuras de 59 a 62 e nas tabelas 25 e 26.



Figuras 59 e 60 – Índice mandibular cortical em relação ao diagnóstico densitométrico unificado em (A) meninos e (B) meninas.



Figuras 61 e 62 –Índice mandibular cortical em relação ao diagnóstico densitométrico unificado em (A) meninos e (B) meninas.

Tabela 25 –Índice mandibular cortical de acordo com o diagnóstico densitométrico unificado em meninos e meninas

<i>IMCO</i>	<i>Diagnóstico densitométrico</i>		<i>Total</i>
	<i>Normal</i>	<i>Baixa massa óssea</i>	
<i>C1</i>	61	2	62
<i>C2</i>	13	4	17
<i>C3</i>	3	6	9
Total	77	12	89

Tabela 26 –Índice visual de acordo com o diagnóstico densitométrico unificado em meninos e meninas

<i>IMCO</i>	<i>Diagnóstico densitométrico</i>		<i>Total</i>
	<i>Normal</i>	<i>Baixa massa óssea</i>	
<i>Não fina</i>	61	4	70
<i>Fina</i>	10	8	18
Total	77	12	89

Os valores médios encontrados para os índices mental e antegoníaco nas crianças com diagnóstico densitométrico normal e naquelas com baixa massa óssea de acordo com o gênero estão descritos na tabela 27.

Tabela 27 – Média e desvio padrão dos valores encontrados para os índices mental e antegoníaco para meninos e meninas

<i>Gênero</i>	<i>Diagnóstico densitométrico</i>	<i>Índice mental Média ±DP</i>	<i>Índice antegoníaco Média ±DP</i>
<i>Meninos</i>	<i>Normal</i>	3,58 ± 0,70	3,09 ± 0,74
	<i>Baixa massa óssea</i>	2,66 ± 0,34	2,56 ± 0,65
<i>Meninas</i>	<i>Normal</i>	3,73 ± 0,68	3,38 ± 0,72
	<i>Baixa massa óssea</i>	2,74 ± 0,74	2,65 ± 0,69

6. DISCUSSÃO

6. DISCUSSÃO

O exame atualmente considerado padrão-ouro para a avaliação da densidade óssea em crianças é a densitometria óssea por dupla emissão de raios X (ISCD, 2007). Porém, não é uma realidade acessível para a população brasileira, visto que há um número reduzido de densitômetros na rede pública.

Vários estudos relacionam índices radiomorfométricos de mandíbula com densidade mineral óssea em adultos (Klemetti *et al*, 1994 e 1997; White, 2002; Çakur *et al*, 2008), porém não se sabe ainda como esses índices comportam-se em crianças e adolescentes. Na literatura apenas um trabalho (Bras *et al*, 1982) avaliou sujeitos desde o nascimento até os 69 anos, entretanto não levou em consideração características relevantes, como a idade do esqueleto e o gênero. Além disso, esse estudo avaliou apenas a cortical no ângulo mandibular, região que sofre grande remodelação durante o crescimento (Björk, 1969; Enlow, 1993). Assim, o intuito do presente trabalho foi verificar se os índices radiomorfométricos da mandíbula em crianças correlacionam-se com os valores densitométricos da mesma forma que em adultos, podendo auxiliar o diagnóstico de baixa massa óssea.

Neste trabalho, ao avaliar os valores densitométricos das crianças saudáveis separadas por gênero, foram encontrados resultados semelhantes aos esperados para uma população normal (Kalkwarf *et al*, 2007; Jones & Boon, 2008; Webber *et al*, 2009), havendo forte correlação entre as faixas de idades ósseas, estatura, peso, conteúdos minerais ósseos e densidades minerais ósseas da coluna lombar e corpo total para o grupo de meninas e meninos saudáveis (tabelas 5 e 6 e figuras 17 a 28). Os exames dessas

crianças foram usados como referência para avaliar o comportamento dos índices radiomorfométricos.

6.1 Concordâncias

Foi encontrada boa concordância intra-observador para os índices qualitativos e quantitativos, ao serem comparadas as duas mensurações do observador 1. Avaliando os índices qualitativos, foi encontrada boa reprodutibilidade para o índice mandibular cortical (Kappa = 0,794) e excelente para o visual (Kappa = 0,870), semelhante ao encontrado em outros estudos com radiologistas odontológicos experientes, como Tagushi *et al*, 2004, que encontraram Kappa de 0,56 a 0,86 entre três observadores ingleses e japoneses, e Leite, *in press*, que reportou Kappa = 0,683 para o índice mandibular cortical. Para o índice visual, foi encontrado Kappa = 0,77, 0,82 e 0,92 no trabalho de Lee (2005). Não foi possível comparar com o estudo de Leite, porque foi utilizada uma modificação no índice visual, classificando-o em três categorias, não-fina, intermediária e fina.

Para os índices quantitativos foi utilizado o Coeficiente de Correlação Intraclassas, tendo como resultado reprodutibilidade excelente para os índices mental 0,824; e profundidade antegoníaca 0,895; e satisfatória para o índice antegoníaco 0,746. Esses valores são próximos aos de Dutra *et al*, 2005, que encontraram coeficientes de correlação intra-observadores entre 0,79 e 0,91 para as medidas dos índices mental e antegoníaco; e melhor que o resultado de Gulsahi *et al* (2008), que reportaram 0,647 para o índice mental.

Quanto à concordância interobservador, este estudo mostrou baixa reprodutibilidade para os dois índices qualitativos. Considerando o índice mandibular

cortical, a concordância foi apenas moderada entre os observadores 1 e 2 (Kappa = 0,477) e 2 e 3 (Kappa = 0,569); entre os observadores 1 e 3, a concordância foi baixa (Kappa = 0,265), assim como no trabalho de Leite, *in press*, que encontrou Kappa = 0,361 para esse índice. Essa dificuldade de obter melhor concordância interobservador já foi relatada anteriormente em outros estudos (Ledgerton *et al* , 1999; Tagushi *et al*, 2004; Lee *et al*, 2005). Para o índice visual, os resultados do teste foram melhores, mostrando boa concordância entre os observadores 1 e 2 (Kappa = 0,632) e entre 2 e 3 (Kappa = 0,665), porém a concordância entre 1 e 3 foi baixa também para esse índice, tendo Kappa = 0,394. A concordância para o índice visual pode ter sido melhor por não considerar os casos intermediários, já que a classificação é apenas não-fina ou fina. Assim os casos em que a cortical tinha espessura intermediária, foram possivelmente classificados como não-fina, eliminando, assim, a dúvida dos casos em que a cortical ainda estava crescendo em espessura, grau intermediário, mas que visivelmente não eram finas.

Ao ser analisado o índice mandibular cortical, houve dificuldades na classificação de C2. Por tanto, foi feita mais uma avaliação, considerando apenas os extremos C1 e C3, visando a minimizar esse viés na avaliação da reprodutibilidade desse índice. Ao excluir o valor intermediário, os resultados foram melhores, com os mesmos dados, chegando aos valores de kappa de 0,628, 0,526 e 0,439, o que mostra uma concordância boa entre os observadores 1 e 2, e 2 e 3, e moderada entre os observadores 1 e 3.

Para os índices quantitativos, foi encontrada uma correlação excelente entre os observadores para a maioria das medidas (tabelas 10 a 12), o que mostra que esses índices são mais facilmente reproduzíveis que os qualitativos. Para o índice mental, o coeficiente de correlação intraclassas variou entre 0,716 e 0,916; para o índice antegoníaco, entre 0,719 e 0,827; e para o índice profundidade antegoníaca, entre 0,850 e 0,929. Esses valores

assemelham-se aos encontrados no estudo piloto de Ledgerton *et al* (1999), que encontraram correlações entre 0,7 e 0,9, sendo que a precisão foi melhor para IM que para IA. Dutra *et al*, 2005, encontraram coeficientes de correlação de concordância (CCC) interobservadores para o índice mental entre 0,59 e 0,89.

A melhor concordância entre os observadores 2 e 3 pode ter sido devida ao fato de os dois serem especialistas em radiologia odontológica e de já haverem realizado estudo semelhante anteriormente. Por outro lado, foi a primeira vez que a autora, observador 1, realizou tal avaliação em radiografias panorâmicas.

6.2. Avaliação das crianças saudáveis

Analisando os índices entre si, foi encontrada correlação negativa regular entre os índices visual e mental e antegoníaco em ambos os gêneros. O índice mandibular cortical mostrou correlação positiva com visual e negativa com os índices mental e antegoníaco apenas em meninas, talvez porque essa amostra era maior. Entre os índices quantitativos, houve forte correlação positiva entre os índices mental e antegoníaco em meninos ($r = 0,764$) e regular nas meninas ($r = 0,437$), o que indica uma proporcionalidade entre a espessura da cortical inferior da mandíbula nas regiões antegoníaca e abaixo do forame mental. Dutra *et al* (2005) e Leite, *in press* também encontraram correlação entre esses índices em mulheres na pós menopausa.

As correlações encontradas entre os índices e as idades ósseas, estaturas e pesos neste trabalho sugerem que a espessura da cortical tende a aumentar com a idade em indivíduos em crescimento (tabela 14). Outros estudos em adultos mostraram uma

correlação negativa com a idade, afirmando que após a quinta década de vida, a espessura da cortical tende a diminuir (Ledgerton *et al*, 1999; Dutra *et al*, 2005; Leite, *in press*; Gulsahi *et al*, 2008). Cabe ressaltar que a maioria das crianças apresentou valores maiores que 3,0 mm para o índice mental, sendo encontrados valores menores somente nas crianças de 5 a 8 anos. Esse achado nos sugere que os resultados deste estudo são comparáveis a outros realizados em adultos que indicam um ponto de corte médio de 3,0 mm para a correlação com o diagnóstico densitométrico de baixa massa óssea (Devlin & Horner, 2002; Horner *et al*, 2002; Leite, *in press*). O índice profundidade antegoníaca mostrou correlação negativa fraca com as mesmas variáveis apenas em meninas, resultado que pode ser devido ao processo natural de remodelamento mandibular, que apresenta, com o avançar da idade, um campo isolado de reabsorção na borda inferior, formando a incisura antegoníaca, principalmente nos padrões de crescimento vertical (Björk, 1969; Enlow, 1993).

Em relação aos valores densitométricos, não foram encontradas correlações com o índice mandibular cortical, o que pode ser explicado pela dificuldade de classificação comentada anteriormente. Já o índice visual apresentou correlações negativas regulares com o conteúdo mineral ósseo da coluna lombar e do corpo total, bem como com as densidades minerais ósseas da coluna lombar nos dois gêneros, e com a densidade mineral óssea e do corpo total apenas nas meninas. Esses achados corroboram os resultados encontrados por Lee *et al* (2005) e Leite, *in press*.

O índice profundidade antegoníaca não mostrou correlações com as variáveis densitométricas, assim como no estudo de Leite, *in press*, ao contrário do referido por Dutra (2006) em mulheres edêntulas com baixa densidade mineral óssea. O achado deste último pode ser devido mais à remodelação do bordo mandibular, frente à menor

demanda de carga mastigatória, que à diminuição da densidade mineral óssea. É possível que esse índice retrate mais o tipo facial do indivíduo que sua densidade mineral óssea, motivo pelo qual não tem apresentado bons resultados de correlação com a densidade mineral óssea.

Os índices mental e antegoníaco mostraram correlações com as densidades minerais ósseas da coluna lombar e corpo total e com o conteúdo mineral ósseo da coluna e do corpo total em ambos os gêneros (tabela 14). Sendo que para o índice mental as correlações foram mais fortes, principalmente no grupo de meninos, o que coincide com o trabalho de Dutra *et al*, 2005, que encontraram correlação maior em homens que em mulheres, na faixa etária entre 40 e 59 anos. Nas figuras 29 a 48, pode-se perceber a tendência de aumento dos valores dos índices com o aumento dos valores densitométricos, sendo mais uniformes para o índice mental que para o antegoníaco. Esse resultado pode ser um indicador da possibilidade do uso dos índices como auxiliares no diagnóstico de baixa massa óssea, já que estudos recentes indicam que o tamanho do osso e sua massa estão associados ao risco de fratura na infância, sendo o baixo conteúdo mineral ósseo do corpo total e área de osso para estatura os melhores previsores de risco (Bachrach, 2008). Os resultados do presente estudo concordam com os autores que propuseram correlações entre a espessura da cortical mandibular e os valores densitométricos, ao estudarem adultos (Devlin & Horner, 2002; Lee *et al*, 2005; Tagushi *et al*, 2006; Leite, *in press*).

Foi encontrado o valor médio de 3,60 mm para o índice mental, e de 3,08 mm para o índice antegoníaco, em meninos, enquanto que, nas meninas, o valor médio do índice mental foi 3,82 mm, e do índice antegoníaco foi 3,46 mm. Outros estudos mostraram valores médios maiores para diagnósticos densitométricos normais: Devlin & Horner (2002), encontraram 4,73mm para o índice mental e 3,41mm para o antegoníaco,

e Leite, *in press*, 4,28 mm para o índice mentual e 4,04 mm para o antegoníaco, avaliando corticais de mulheres na pós menopausa. Esses resultados não são comparáveis porque os grupos estudados são de faixas etárias muito diferentes.

6.3. Avaliação das crianças com diagnóstico de Osteogênese Imperfeita

Em função das grandes diferenças entre os tipos de Osteogênese Imperfeita e fenótipos encontrados na amostra, considerou-se não ser adequado agrupar todos os pacientes para fazer uma análise geral, já que o desenvolvimento, o crescimento e a reação esperada ao medicamento são diferentes em casos com fenótipos variados. Apesar disso, vários autores publicaram trabalhos agrupando todas as crianças, desconsiderando gênero, idade e tipo de Osteogênese Imperfeita, para avaliar os efeitos da terapia com pamidronato endovenoso, como Rauch *et al* (2003), com 56 pacientes, Crabtree *et al* (2004), com 43 crianças entre 5 e 18 anos; Miller & Hangartner (1999), que avaliaram tomografias computadorizadas de 14 indivíduos, dos 8 meses aos 45 anos.

O número de crianças dividido pelo tipo de Osteogênese Imperfeita era semelhante nos grupo masculino e feminino. Porém no grupo de meninas, encontravam-se os casos de fenótipos mais graves, principalmente no que diz respeito à densidade mineral óssea (mediana de Z-score lombar -2,2 e corpo total -2,1, contra -1,9 e -0,5, respectivamente, no grupo de meninos). Esse dado pode ser responsável pelos melhores resultados, em termos de coerência, para a avaliação dos meninos.

Quanto ao tipo de Osteogênese Imperfeita, há uma tendência de haver mais corticais classificadas como C3 e finas nos tipos III, principalmente, e IV, que caracterizam

quadros mais graves da doença. Os valores dos índices mental e antegoníaco também apresentaram uma tendência a serem menores e com maiores desvios padrão nos sujeitos do tipo III, possivelmente devido à maior gravidade dos fenótipos encontrados. É importante ressaltar que nesta avaliação não foi considerado o tempo de tratamento com o pamidronato intravenoso, já que não haveria número de sujeitos suficiente em cada grupo para fazer uma comparação. Esta é uma das limitações deste estudo: sendo a Osteogênese Imperfeita uma doença rara, esta pesquisa ficou limitada ao número de crianças em tratamento neste período no Hospital Universitário de Brasília. Além disso, não foi possível a comparação com outros estudos por este trabalho ser pioneiro na avaliação de índices radiomorfométricos de mandíbula em crianças com Osteogênese Imperfeita.

Outra avaliação foi feita considerando apenas o número de doses de pamidronato, sem levar em conta o tipo de Osteogênese Imperfeita, o gênero e a idade, assim como foi apresentado em outros trabalhos (Rauch *et al*, 2003; Crabtree; 2004), no intuito de avaliar o comportamento das corticais mandibulares frente a este fármaco. Nesta avaliação, houve uma tendência de ter maior número de corticais classificadas como C1 e não finas em crianças que já haviam tomado mais doses desse medicamento e maior número de casos C3 em crianças que ainda não haviam começado o tratamento (figuras 52 e 53). Acredita-se que os casos com os fenótipos mais graves são os responsáveis pelo grande número de corticais classificadas como C3 e finas no grupo com maior número de doses de pamidronato. Se esses casos fossem excluídos desta avaliação, ou se a amostra fosse maior, é provável que houvesse maior número de corticais classificadas como C1 e C2, e menos C3.

Havia crianças com diagnóstico densitométrico de baixa massa óssea nos três grupos divididos de acordo com os tipos de Osteogênese Imperfeita e nos três grupos

divididos de acordo com o número de doses de pamidronato administradas. Não houve uma tendência clara na classificação dessas corticais, com casos classificados como C1, C2 e C3 para ambos os diagnósticos densitométricos, e a maioria das crianças apresentou corticais finas, independente do diagnóstico densitométrico. É possível que esse resultado se dê em razão da gravidade dos fenótipos das meninas com Osteogênese Imperfeita do tipo III, que, mesmo já tendo normalizado seus exames densitométricos por meio da administração do pamidronato, ainda apresentam estrutura óssea pequena, com corticais conseqüentemente mais finas. Outro problema encontrado foi o método de ajuste dos exames densitométricos por idade esquelética, que, para algumas crianças com diagnóstico de Osteogênese Imperfeita, particularmente do tipo III, não é suficiente, já que apresentam um grande déficit de estatura, muito aquém do menor percentil para a idade e sexo correspondentes. Além disso, pela amostra ser pequena, os resultados encontrados podem ser devidos ao acaso.

Quanto aos índices quantitativos, este estudo mostrou uma tendência ao aumento da espessura da cortical em crianças com diagnóstico densitométrico normal e há mais tempo em uso do pamidronato (tabelas 20 a 23), desconsiderando o grupo que tinha as meninas com fenótipos mais graves e estavam em tratamento há mais de um ano. Os ganhos para a espessura da cortical na região antegoníaca foram menores que para a região abaixo do forame mentoniano e seus valores médios para crianças com diagnóstico densitométrico normalizados ainda eram bem menores que os encontrados para crianças saudáveis. Neste estudo, o número de doses de pamidronato administradas pareceu influenciar o aspecto da cortical mandibular, o que era esperado com base nos trabalhos de Rauch e Glorieux, 2004 e 2006, Rauch *et al*, 2006, e Zeitlin *et al*, 2006. Tais estudos mostram um aumento na espessura da cortical em biópsias da crista íliaca de crianças tratadas com pamidronato.

Os efeitos dos bisfosfonatos no esqueleto são dependentes do crescimento (Glorieux, 2008). Assim, sugere-se um estudo prospectivo, tipo antes e depois, em crianças e adolescentes para avaliar alterações nas corticais a cada ano, somando os efeitos do crescimento e do pamidronato, e os relacionando aos valores densitométricos.

6.4. Associação dos índices radiomorfométricos com o diagnóstico densitométrico unificado

Na literatura atual, não há trabalhos que avaliem a relação entre os índices radiomorfométricos e a densidade mineral óssea em crianças e adolescentes, objeto de estudo deste trabalho. Até o momento, os esforços têm se concentrado no grupo de adultos, especialmente mulheres na pós-menopausa, grupo de maior risco para osteoporose (NIH, 2000). O único estudo encontrado que se refere à espessura cortical mandibular de crianças é o de Bras *et al* (1982), que avaliaram essa estrutura apenas no ângulo mandibular. O estudo de Shaughnessy *et al*, 2008, que encontrou correlação fraca entre o índice mental e a densidade óssea somente inclui adolescentes a partir do 14 anos. O presente estudo encontrou correlações entre índices radiomorfométricos mandibulares e diagnósticos densitométricos, em crianças dos 5 aos 18 anos, muito próximos dos publicados por outros autores, na avaliação de adultos (Dutra *et al*, 2006; Taguchi *et al*, 2007; Leite, *in press*).

Dentre os índices qualitativos avaliados neste estudo, o índice mandibular cortical é o mais comum. Há, contudo, grande divergência de opinião entre os vários trabalhos: alguns autores afirmam que sua eficácia para o diagnóstico de osteopenia e osteoporose é baixa (Drozdowska *et al*, 2002), enquanto outros encontraram diferenças significativas

nesse índice entre mulheres com e sem osteoporose (Yasar e Akgünlü, 2006; Taguchi *et al*, 2006; Taguchi *et al*, 2007; Leite, *in press*). No presente estudo não foi encontrada correlação para esse índice, porém a maior parte de indivíduos qualificados como C1 apresentavam diagnóstico densitométrico normal e indivíduos C3 estavam mais concentrados no grupo com baixa massa óssea (figuras 59 e 60). O mesmo aconteceu com o índice visual, havendo maior número de indivíduos com corticais não-finas no grupo com diagnóstico densitométrico normal e mais da metade das crianças com diagnóstico de baixa massa óssea tiveram suas corticais classificadas como finas (figuras 61 e 62), corroborando os achados de Lee *et al*, 2005; e Leite, *in press*.

Mesmo não havendo parâmetros, na literatura atual, para a comparação da distribuição dos índices radiomorfométricos mandibulares em crianças e adolescentes, os achados deste estudo fornecem valores de índices quantitativos relacionados a diagnósticos densitométricos normais muito próximos aos publicados por outros autores, na avaliação de adultos. Devlin & Horner, 2002, e Horner *et al*, 2002, sugeriram o limite de espessura do índice mental $\leq 3\text{mm}$ como indicação para a densitometria, e Leite, *in press*, sugeriu 3,15 mm, pelo fato deste índice correlacionar-se fortemente com o diagnóstico de baixa massa óssea em mulheres a partir dos 45 anos. O presente estudo encontrou um valor médio de 3,58 mm para o índice mental em meninos com diagnóstico densitométrico normal, e 3,73 mm em meninas, sendo que a maioria das crianças com densidade óssea normal possui a espessura da cortical mandibular na região abaixo do forame mentoniano maior que 3,0 mm, sendo encontrados valores menores que esse em crianças com diagnóstico densitométrico normal apenas dos 5 aos 8 anos, ao passo que as crianças com diagnóstico de baixa massa óssea apresentaram valores do índice mental de 2,2 a 3,0 mm no grupo de meninos e de 1,6 a 3,6 mm nas meninas até a idade de 15 anos. Assim, parece

que o fato desses indivíduos ainda estarem em período de crescimento e desenvolvimento não inviabiliza a utilização desse índice na correlação com o diagnóstico densitométrico.

6.5. Considerações finais

Os resultados do presente estudo sugerem que a radiografia panorâmica pode ser um auxiliar importante no diagnóstico de baixa massa óssea em crianças e adolescentes. Juntamente com a história clínica do paciente, peso, estado nutricional e atividade física, esse exame pode ser útil na identificação de crianças a serem encaminhadas para avaliação da saúde esquelética. Por tanto, o conhecimento do desenvolvimento e crescimento das corticais mandibulares, vistos por meio dos índices radiomorfométricos, torna-se imprescindível para os cirurgiões-dentistas que atendem o público juvenil. Muitas vezes, crianças sem sintomatologia podem estar no grupo de risco para baixa massa óssea, ficando, assim, mais propensas a desenvolver osteoporose na idade adulta, ou apresentarem outras patologias que interferem no metabolismo ósseo.

Os índices qualitativos, apesar do atrativo da simplicidade e rapidez de diagnóstico, foram os que apresentaram os piores resultados em termos de concordância interobservadores e correlação com os resultados densitométricos, mesmo tendo mostrado uma tendência à classificação das corticais em C3 e fina nas crianças com diagnóstico densitométrico de baixa massa óssea. Esse resultado pode decorrer do reduzido tamanho desta amostra e/ou da dificuldade trazida pelo caráter subjetivo da interpretação desses índices.

Os índices quantitativos mental e antegoníaco, mesmo sendo tecnicamente mais difíceis, apresentaram maior reprodutibilidade e tiveram valores de correlação significativos com o diagnóstico densitométrico. O índice mental mostrou-se mais importante na correlação com o diagnóstico densitométrico que o antegoníaco pela facilidade de mensuração, comportamento mais homogêneo e melhor relação com os diagnósticos densitométricos. O índice profundidade antegoníaca não apresentou correlações significativas em relação ao diagnóstico densitométrico de baixa massa óssea, sendo possivelmente mais relacionado ao tipo de crescimento facial dos pacientes.

Fazem-se necessárias pesquisas com um maior número de crianças saudáveis em cada faixa etária, de ambos os gêneros, para se estabelecer um comportamento que retrate a realidade dos ganhos em espessura na cortical mandibular de crianças com o avançar da idade.

No que diz respeito ao grupo de crianças com Osteogênese Imperfeita, mais estudos são recomendados para a avaliação do comportamento da cortical mandibular nos diferentes tipos da doença e seu acompanhamento ao longo da evolução do crescimento e tratamento com o pamidronato.

7. CONCLUSÕES

7. CONCLUSÕES

- ◆ Não foram encontradas correlações entre o índice mandibular cortical e os valores densitométricos.
- ◆ Em crianças saudáveis, o índice visual mostrou correlação com as idades ósseas, estaturas, pesos e conteúdos minerais ósseos da coluna lombar e corpo total em meninos e meninas.
- ◆ Em crianças saudáveis, o índice visual mostrou correlação com as densidades minerais ósseas da coluna lombar e corpo total apenas em meninas.
- ◆ Em crianças saudáveis, os índices mental e antegoníaco correlacionaram-se às idades ósseas, estaturas, pesos e densidades minerais ósseas da coluna lombar e corpo total e conteúdo mineral ósseo do corpo total em meninos e meninas.
- ◆ O índice mental correlacionou-se ao conteúdo mineral ósseo da coluna lombar em meninos e meninas; e o índice antegoníaco apenas em meninas.
- ◆ Não foram encontradas correlações entre o índice profundidade antegoníaca e os valores densitométricos.
- ◆ Crianças com Osteogênese Impefeita apresentaram, proporcionalmente, mais corticais classificadas como C3 e finas que crianças saudáveis, independente do diagnóstico densitométrico.
- ◆ Crianças com Osteogênese Impefeita apresentam índices mental e antegoníaco, em média, menores que crianças saudáveis.

- ◆ Crianças com Osteogênese Imperfeita do tipo III apresentaram mais corticais classificadas com C3 e finas, seguidas por crianças do tipo IV.
- ◆ A quantidade de doses de pamidronato administradas pareceu influenciar a espessura e a qualidade da cortical mandibular.
- ◆ A maioria das crianças com diagnóstico densitométrico normal tinha corticais classificadas como C1 e não-finas.
- ◆ Os índices mental e antegoníaco apresentaram valores maiores em crianças com diagnóstico densitométrico normal que naquelas com baixa massa óssea.
- ◆ Com este estudo, sugere-se que os índices mental e antegoníaco devem ter seu estudo aprofundado, a partir amostras maiores, para que sejam usados como auxiliares na triagem de crianças com diagnóstico densitométrico de baixa massa óssea.

REFERÊNCIAS

Referências Bibliográficas*

1. Alvarez R. et al. Bone mineral density in children with osteogenesis imperfecta. *Rev Esp Med Nucl*, vol.22, n.4, p. 224-8, Jul-Aug, 2003.
2. Ardakani FE, Niafar N. Evaluation of changes in the mandibular angular cortex using panoramic images. *J Contemp Dent Pract*. 2004 Aug; 5(3): 1-15.
3. Associação Brasileira de Osteogenesis Imperfecta - ABOI [homepage na internet]. São Paulo [acesso em 2006 out 15]. Disponível em: <http://www.aboi.org.br/>
4. Bachrach, LK. Editorial: Osteoporosis in children: still a diagnostic challenge. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007a; 92(6): 2030-2032.
5. Bachrach, LK. Consensus and controversy regarding osteoporosis in the pediatric population. *Endocr Prat*. 2007b Sep; 13(5): 513-520.
6. Bachrach, LK. Skeletal development in childhood and adolescence. In: *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 7th ed. ASBMR. 2008. p. 74-79.
7. Björk, A. Prediction of mandibular growth rotation. *Am J Orthod*. 1969 Jun; 55(6): 585-599.
8. Borges JLC; Brandão CMA. Low bone mass in children and adolescents. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006; 50(4): 775-782.
9. Bras J, van Ooij CP, Abraham-Inpijn L, Kusen GJ, Wilmink JM. Radiographic interpretation of the mandibular angular cortex: A diagnostic tool in metabolic bone loss. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1982; 53: 541-545.
10. Chang PC, Lin SY, Hsu KH. The craniofacial characteristics of osteogenesis imperfecta patients. *Eur J Orthod*. 2007, June; 29: 232-237.
11. Crabtree NJ, Kibirige MS, Fordham JN, Banks LM, Muntoni F, Chinn D et al. The relationship between lean body mass and bone mineral content in paediatric health and disease. *Bone*. 2004; 35: 965-972.
12. Çakur B, Sahin A, Dagistan S, Altun O, Çağlayan F, Miloglu Ö et al. Dental panoramic radiography in the diagnosis of osteoporosis. *J Int Med Res*. 2008; 36(4): 792-799.
13. Devlin H, Horner K. Mandibular radiomorphometric indices in the diagnosis of reduced skeletal bone mineral density. *Osteoporos Int*. 2002 May; 13(5): 373-8.
14. Devlin H, Allen PD, Graham J, Jacobs R, Karayianni K, Lindh C et al. Automated osteoporosis risk assessment by dentists: A new pathway to diagnosis. *Bone*. 2007; 40: 835-842.

* De acordo com o International Comitee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals

15. Devlin H, Karayianni K, Mitsea A, Jacobs R, Lindh C, Van der Stelt P et al. Diagnosing osteoporosis by using dental panoramic radiographs: The OSTEODENT project. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007 Dec; 104(6): 821-828.
16. Drake MT. Bisphosphonates: Mecanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc.* 2008 Sep; 83(9): 1032-45.
17. Drozdowska B, Pluskiewicz W, Tarnawska B. Panoramic-based mandibular indices in relation to mandibular bone mineral density and esqueletal status assessed by dual energy X-ray absorptiometry and quantitative ultrasound. *Dentomaxillofac Radiol.* 2002; 31: 361-367. Dutra V, Yang J, Devlin H, Susin C. Mandibular boné remodeling in adults: evaluation of panoramic radiographs. *Dentomaxillofac Radiol.* 2004 Sep; 33(5): 323-8. Dutra V, Yang J, Delvin H, Susin C. Radiomorphometric indices and their relation to gender, age, and dental status. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2005 Abr; 99(4): 479-84.
20. Dutra V, Delvin H, Susin C, Yang J, Horner K, Fernandes AR. Mandibular morphological changes in low bone mass edentulous females: evaluation of panoramic radiographs. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006 Nov; 102(5): 663-8.
21. Dutra V, Susin C, Costa NP; Veeck, EB, Bahlis A, Fernandes ARC. Measuring cortical thickness on panoramic radiographs: a validation study of the mental índex. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007 Nov; 104(5): 686-91.
22. Einhorn TA. The bone organ system: form and function. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J, editores. *Osteoporosis.* San Diego: Academic Press; 1996. p. 3-22.
23. Enlow DH, Harris DB. A study of the postnatal growth of the mandible. *Am J Orthod.* 1964 Jan; 50(1): 25-50.
24. Enlow DH. *Crescimento Facial.* 3ª ed, Ed Artes Médicas; 1993.
25. Gatti D, Colapietro F, Fracassi E, Sartori E, Antoniazzi F, Braga V *et al.* The volumetric bone density and cortical thickness in adult patients affected by osteogenesis imperfecta. *J Clin Densitom,* vol.6, n.2, p. 173-7, Summer, 2003.
26. Glorieux FH. A disease of the osteoblast. *The Lancet Supplement.* 2001 Dec; 358.
27. Glorieux FH. Treatment of Osteogenesis Imperfecta: Who, Why, What? *Horm Res* 2007; 68(suppl 5): 8-11.
28. Glorieux FH. Osteogenesis Imperfecta. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008 Mar; 22(1): 85-100.
29. Gulsahi A, Yüzügüllü B, Imirzalioglu P, Genç Y. Assessment of panoramic radiomorphometric indices in Turkish patients of different age groups, gender and dental status. *Dentomaxillofac Radiol.* 2008; 37(5): 288-92.

30. Horner K, Devlin H, Harvey L. Detecting patients with low skeletal bone mass. *J Dent.* 2002; 30: 171-175.
31. International Society for Clinical Densitometry. Manual do Curso de Certificação para Médicos. ISCD, 2007; versão 7.1a.
32. International Society for Clinical Densitometry. Apostila do curso de certificação para médicos. Trad. Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica – SBDens. ISCD, 2008.
33. Jones G, Boon P. Which bone mass measures discriminate adolescents who have fractures from those who have not? *Osteoporos Int.* 2008; 19: 251-255.
34. Kalkwarf HJ, Zemel BS, Gilsanz V, Lappe JM, Horlick M, Oberfield S *et al.* The bone mineral density in childhood study: bone mineral content and density according to age, sex and race. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92 (6): 2087-2099.
35. Kamoun-Goldrat AS. Pathologies génétiques des collagènes et conséquences sur le développement cranio-facial. *Orthod Fr.* 2007; 78:49-62.
36. Klemetti E, Kolmakow S, Kröger H. Pantography in assessment of the osteoporosis risk group. *Scand J Dent Res.* 1994; 102: 68-72.
37. Klemetti E, Kolmakow S. Morphology of the mandibular cortex on panoramic radiographs as an indicator of bone quality. *Dentomaxillofac Radiol.* 1997; 26(1): 22-25.
38. Kim CA. Osteogênese Imperfeita – Revisão. *Revisões e Ensaio* [periódico na internet], 1992 agosto [acesso em: 2008 Feb 02]; [aproximadamente 14p.]. Disponível em: www.pediatriasaopaulo.usp.br/upload/pdf/114.pdf.
39. Kindelan J, Tobin M, Roberts-Harry D, Loukota RA. Orthodontic and orthognatic management of a patient with osteogenesis imperfecta: a case report. *J. Orthod.* 2003; 30: 291-6.
40. Ledgerton D, Horner K, Delvin H, Worthington H. Radiomorphometric indices of the mandible in a British female population. *Dentalmaxillofac Radiol.* 1999; 28: 173-181.
41. Lee K, Tagushi A, Ishii K, Sui Y, Fujita M, Nakamoto T *et al.* Visual assessment of the mandibular cortex on panoramic radiographs to identify postmenopausal women with low bone mineral densities. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2005 Aug; 100(2): 226-31.
42. Leonard CM, Roza, MA, Barr, RD e Webber, CE. Reproducibility of DXA measurements of bone mineral density and body composition in children. *Pediatr Raiol.* 2009; 39: 148-154.
43. Leonard MB, Zemel BS. Assessment of bone mineralization in children and adolescents. *Clin Rev Bone Min Metab.* 2004, Spring; 2(1): 3-18.

44. Leite AF, Figueiredo PTS, Guia CM, Melo NS, Paula AP. Radiografia panorâmica – instrumento auxiliar no diagnóstico de osteoporose. *Rev Bras Reumatol.* 2008 July/Aug; 48(4): 226-33.
45. Leite AF, Figueiredo PTS, Guia CM, Melo NS, Paula AP. Correlations between seven panoramic radiomorphometric índices and boné mineral density in postmenopausal women. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* *In press.*
46. Marcus R, Feldman D, Kelsey J. Osteoporosis. San Diego: Academic Press; 1996.
47. Mariani JC. Do Bisphosphonates make children’s bones better or brittle? *N Eng J Med.* 2003; Jul 349(5): 423-426.
48. Martin E, Shapiro JR. Osteogenesis Imperfecta: Epidemiology and Pathophysiology. *Curr Osteoporos Rep.* 2007; 5(3): 91-7.
49. Matsumoto T, Hayashi I, Kawamura A, Tanaka K, Kasai K. Relationships among facial type, buccolingual molar inclination, and cortical bone thickness of the mandible. *Eur J Orthod.* 2001, 23: 15-23.
50. Melo MD, Obeid G. Osteonecrosis of the maxilla in a patient with a history of bisphosphonate therapy. *J Can Dent Assoc.* 2005; Feb 71(2): 111-113.
51. Miller ME, Hangartner TN. Bone density measurements by computed tomography in osteogenesis imperfecta type I. *Osteoporos Int* 1999; 9: 427-32.
52. Moyers RE. *Ortodontia.* 4^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1991.
53. Nakamoto T, Taguchi A, Ohtsuka M, Sueti Y, Fujita M, Tanimoto K et al. Dental panoramic radiograph as a tool to detect postmenopausal women with low bone mineral density: untrained general dental practitioners’ diagnostic performances. *Osteoporos Int.* 2003; 14: 659-664.
54. National Institutes of Health. Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. NIH Consensus Statement. 2000 March 27-29; 17(1): 1-36.
55. O’Connell AC, Marini JC. Evaluation of oral problems in an osteogenesis imperfecta population. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1999; 87: 189-96.
56. OSTEOGENESIS IMPERFECTA FOUNDATION. <http://www.osteoporosis.org> em 05 de outubro de 2006.
57. Petrie A, Sabin C. *Medical Statistics at a Glance.* 2^a ed. Massachusetts: Blackwell Publishing, 2005.
58. Pinto, JS, Lopes JM, Oliveira JV, Amaro JP, Costa LD. Métodos para estimação de reprodutividade de medidas [homepage na internet]. Faculdade de Medicina do Porto. [acesso em 2009 Jun]. Índices: Coeficiente de Correlação Intraclasse [aproximadamente 2 telas]. Disponível em <http://users.med.up.pt/joakim/intromed/coeficientecorrelacaointraclasse.htm>.

59. Rauch F, Plotkin H, Zeitlin L, Glorieux F. Bone mass, size, and density in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: effect of intravenous pamidronate therapy. *J Bone Miner Res.* 2003a; 18(4): 610-4.
60. Rauch F, Plotkin H, Travers R, Zeitlin L, Glorieux F. Osteogenesis Imperfecta types I, II and IV: Effect of pamidronate treatment on bone and mineral metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003b; 88(3): 986-92.
61. Rauch F; Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *Lancet.* 2004 Apr; 363: 1377-85.
62. Rauch F, Land C, Cornibert S, Schoenau E, Glorieux FH. High and low density in the same bone: A study on children and adolescents with mild osteogenesis imperfecta. *Bone* 2005; 37: 634-41.
63. Rauch F, Munns C, Land C, Glorieux FH. Pamidronate in children and adolescents with Osteogenesis Imperfecta: effect of treatment discontinuation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Apr; 91 (4): 1268-74.
64. Santili C, Akkari M, Waisberg G, Júnior JOCB, Ferreira WM. Avaliação clínica, radiográfica e laboratorial de pacientes com osteogênese imperfeita. *Rev Assoc Med Bras.* 2005; 51(4): 214-20.
65. Santos C. Estatística Descritiva - Manual de Auto-aprendizagem. Lisboa: Edições Sílabo; 2007.
66. Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica. Apostila para Operador. SBDens 2007.
67. Silience DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet.* 1979; 16: 101-16.
68. Shaughnessy BF, Feldman HA, Cleveland R, Sonis A, Browwn JN, Gordon CM. Oral health and bone density in adolescents and young women with anorexia nervosa. *J Clin Pediatr Dent.* 2008 Winter; 33(2): 87-92.
69. Taguchi A, Suei Y, Horner K, Devlin H, Nakamoto T, Yamashida A *et al.* Is there any difference between the British and Japanese definitions of the mandibular cortical index (MCI) on panoramic radiographs? A pilot study. *Oral Radiol.* 2004a; 20: 44-48.
70. Taguchi A, Suei Y, Sanada M, Ohtsuka M, Nakamoto T, Sumida H *et al.* Validation of dental panoramic radiography measures for identifying postmenopausal women with spinal osteoporosis. *AJR Am J Roentgenol.* 2004b Dec; 183(6): 1755-1760.
71. Taguchi A, Tsuda M, Ohtsuka M, Kodama I, Sanada M, Nakamoto T *et al.* Use of dental panoramic radiographs in identifying younger postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2006; 17(3): 387-394.
72. Tsunori M, Mashita M, Kasal K. Relationship between facial types and tooth and bone characteristics of the mandible obtained by CT scanning. *Angle Orthod.* 1998; 68(6): 557-562.

73. Vallo A, Rodriguez-Leyva F, Soriano JR. Osteogenesis imperfecta: Anthropometric, skeletal and mineral metabolic effects of long-term intravenous pamidronate therapy. *Acta Paediatr.* 2006; 95: 332-9.
74. Viguet-Carrin S, Garnero P, Delmas PD. The role of collagen in bone strength. *Osteoporos Int.* 2006 Dec; 17(3): 19-36.
75. Vondracek SF, Chen JT, Csako G. Osteoporosis – Pathophysiology and new drug development. *Clin Rev Bone and Miner Metab.* 2004 Winter; 2(4): 293-313.
76. Webber CE, Sala A, Barr RD. Accounting for body size deviations when reporting bone mineral density variables in children. *Osteoporos Int.* 2009; 20:113-121.
77. White SC. Oral radiographic predictors of osteoporosis. *Dentomaxillofac Radiol.* 2002; 31: 84-92.
78. White SC, Taguchi A, Kao D, Wu S, Service SK, Yoon D, et al. Clinical and panoramic predictors of femur bone mineral density. *Osteoporos Int.* 2005; 16(3): 339-346.
79. Wren TAL *et al.* Bone acquisition in healthy children and adolescents: comparison of dual-energy X-ray absorptiometry and computed tomography measures. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Apr; 90(4): 1925-1928.
80. Yasar F e Akgünlü F. The differences in panoramic mandibular indices and fractal dimension between patients with and without spinal osteoporosis. *Dentomaxillofacial Radiology.* 2006; 35: 1-9.
81. Zeitlin L, Rauch F, Plotkin H, Glorieux FH. Height and weight development during longterm therapy with cyclical intravenous pamidronate in children and adolescents with osteogenesis imperfecta types I, III and IV. *Pediatrics* 2003; 111: 1030-1036.

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: 076/2007

Título do Projeto: “Avaliação de dois índices radiomorfométricos de mandíbula em radiografias panorâmicas de pacientes com osteogênese imperfeita”.

Pesquisadora Responsável: Ana Carolina Esmeraldo Apolinário

Data de Entrada: 13/07/2007.

Com base nas Resoluções 196/96, do CNS/MS, que regulamenta a ética da pesquisa em 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** o projeto 076/2007 com o título: “Avaliação de dois índices radiomorfométricos de mandíbula em radiografias panorâmicas de pacientes com osteogênese imperfeita”. Analisado na 7ª Reunião ordinária, realizada no dia 14 de agosto de 2007.

O pesquisador responsável fica, desde já, notificado 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, 24 de setembro de 2007.

Prof. Volnei Garrafa
Coordenador do CEP/FS-UnB

Campus Universitário Darcy Ribeiro
Faculdade de Ciências da Saúde
Cep: 70.910-900

Anexo 2

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

FICHA CLÍNICA Anomalias Dentárias

Data : _____
Nº 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:

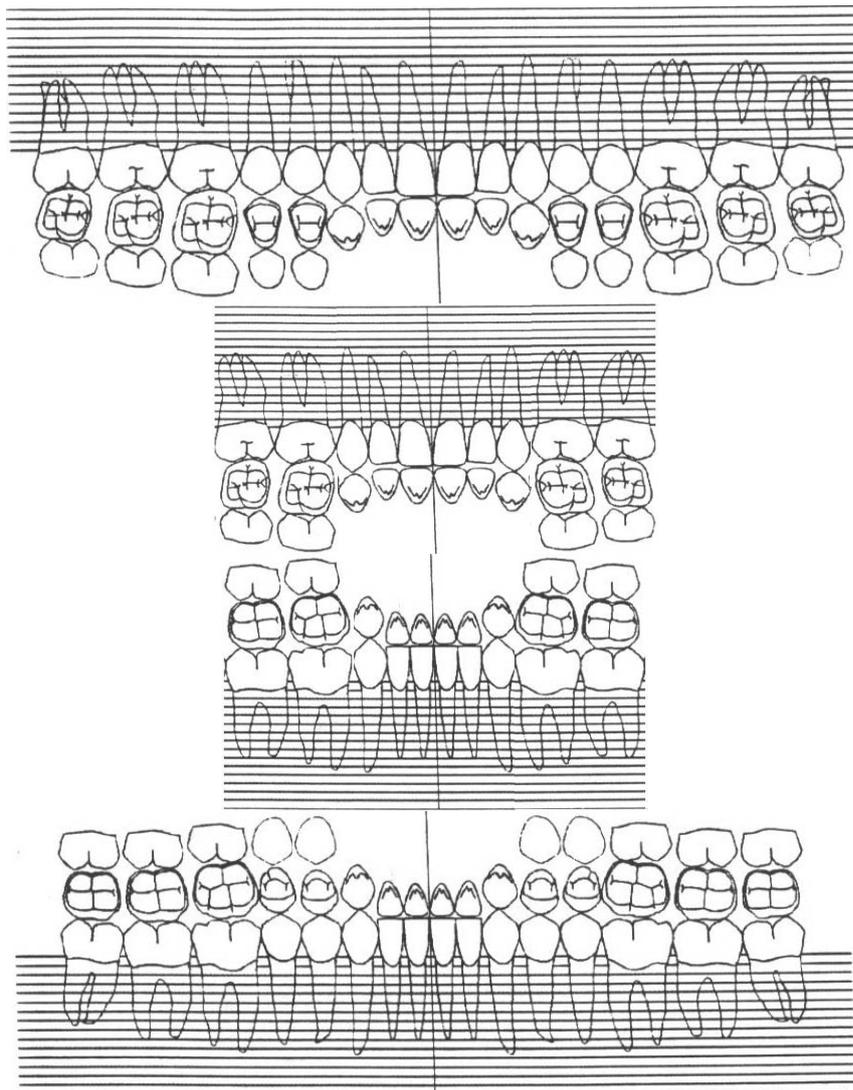
Fotos clínicas: _____

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 pretoto

Opacidades:

a) Restrita:contorno do desenho em verde

b) Difusa:desenho preenchido em verde

Achados clínicos e radiograficos: _____

Anexo 3

Anexo 3 – Relação dos casos de Osteogênese Imperfeita avaliados

Gênero	Paciente	Idade óssea	Tipo OI	Doses pamidronato	Z-score coluna lombar	Z-score corpo total
Masculino	1	7,0	3	5	-0,4	0,4
	2	7,4	3	8	-5,1	-2,4
	3	6,0	3	0	-3,5	-2,5
	4	5,0	3	7	-3,0	-1,6
	5	6,0	1	0	-1,8	-0,5
	6	6,0	4	3	-1,4	0,2
	7	4,0	4	0	*	*
	8	4,0	4	4	*	*
	9	7,8	3	5	-0,4	-0,5
	10	9,0	3	8	-0,9	0,4
	11	9,0	4	8	1,2	2,1
	12	7,0	4	5	-2,9	-2,0
	13	8,8	4	0	**	-2,7
	14	12,0	4	8	-0,4	-0,4
	15	11,0	1	5	-2,0	-1,1
	16	15,0	1	0	-2,4	**
Feminino	17	5,0	4	9	-2,0	**
	18	3,5	3	4	*	*
	19	6,9	4	9	-0,7	-1,2
	20	5,5	4	4	-1,5	0,7
	21	6,0	1	2	-2,5	-1,9
	22	7,8	1	0	-1,9	-1,6
	23	6,8	3	3	-2,9	**
	24	11,0	4	3	-3,8	-3,0
	25	11,0	1	4	-1,9	-1,1
	26	7,8	3	4	-3,1	-2,5
	27	8,8	3	5	-4,6	-3,2
	28	8,8	4	6	-1,0	0,8
	29	9,8	3	0	-5,4	-3,5
	30	11,0	4	2	**	-2,1
	31	12,0	4	3	-2,2	-2,4
	32	10,0	1	0	-1,4	-1,0
	33	15,0	1	6	-1,5	0,4
	34	15,0	3	4	**	-4,1
	35	15,0	4	0	-5,0	-4,0

* Idade óssea menor que 5 anos

**Exames inadequados para análise

APÊNDICES

Apêndice 1

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

As informações abaixo descreverão o estudo para o qual a criança sob sua responsabilidade está sendo convidada a participar. A pesquisadora poderá esclarecer todas as dúvidas que tiver a respeito do estudo e desta carta. Por favor, leia cuidadosamente e não deixe de perguntar qualquer coisa que considerar necessária sobre as informações fornecidas a seguir.

Iremos realizar um estudo da radiografia panorâmica, para avaliar os ossos maxila e mandíbula e os dentes; exame que já foi realizado e está no prontuário odontológico da criança. Também será necessária a realização de outros exames: radiografia da mão e do punho, para avaliar o crescimento; e a densitometria óssea, que serve para verificar a força do osso, também conhecida como densidade óssea. Esses exames não causam risco à saúde, a dose de raios X é muito baixa, menor que a de um microondas.

A intenção da pesquisa é estudar a Osteogênese Imperfeita, doença que torna os ossos fracos e verificar se esta doença pode ser vista na radiografia panorâmica. Para isso serão estudados e comparados dois grupos, um de crianças com essa doença e outro de crianças normais. Sua criança está sendo convidada para participar do grupo de pessoas normais.

Não haverá nenhum custo, e o(a) senhor(a) será informado(a) do resultado dos exames e de qualquer descoberta que surja no período do estudo e que seja importante.

Lembre-se que a participação neste trabalho é voluntária, portanto, poderá recusar-se a participar ou descontinuar a sua participação a qualquer momento, sem penalidades ou perda de benefícios a que tenha direito. Quando terminarmos a análise dos dados, será informado(a) sobre a conclusão que este estudo encontrou.

Este termo de consentimento foi redigido em duas vias, sendo que uma delas ficará com o(a) senhor(a) e a outra será arquivada pela pesquisadora.

DATA: _____

Assinatura do responsável pelo paciente

Assinatura da pesquisadora

Pesquisador responsável:

Ana Carolina E. Apolinário - telefone: 8428-7232
Hospital Universitário de Brasília – SGAN 605 – Divisão de Odontologia – Anomalias do Desenvolvimento Dentário
Telefone: 3448-5263
Telefone do CEP (Comitê de Ética em Pesquisa): 3307-3799

Apêndice 2

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

As informações abaixo descreverão o estudo para o qual a criança sob sua responsabilidade está sendo convidada a participar. A pesquisadora poderá esclarecer todas as dúvidas que tiver a respeito do estudo e desta carta. Por favor, leia cuidadosamente e não deixe de perguntar qualquer coisa que considerar necessária sobre as informações fornecidas a seguir.

Iremos realizar um estudo dos exames que já foram realizados e estão no prontuário da criança: radiografia panorâmica, para avaliar os ossos maxila e mandíbula e os dentes; radiografia da mão e do punho, para avaliar o crescimento; e a densitometria óssea, que serve para verificar a força do osso, também conhecida como densidade óssea. A intenção da pesquisa é estudar a Osteogênese Imperfeita, doença que torna os ossos fracos e verificar se esta doença pode ser vista na radiografia panorâmica.

Não haverá nenhum custo, e o(a) senhor(a) será informado(a) do resultado dos exames e de qualquer descoberta que surja no período do estudo e que seja importante.

Lembre-se que a participação neste trabalho é voluntária, portanto, poderá recusar-se a participar ou descontinuar a sua participação a qualquer momento, sem penalidades ou perda de benefícios a que tenha direito. Quando terminarmos a análise dos dados, será informado(a) sobre a conclusão que este estudo encontrou.

Este termo de consentimento foi redigido em duas vias, sendo que uma delas ficará com o(a) senhor(a) e a outra será arquivada pela pesquisadora.

DATA: _____

Assinatura do responsável pelo paciente

Assinatura da pesquisadora

Pesquisador responsável:

Ana Carolina E. Apolinário -telefone: 8428-7232

Hospital Universitário de Brasília – SGAN 605 – Divisão de Odontologia – Anomalias do Desenvolvimento Dentário

Telefone: 3448-5263

Telefone do CEP (Comitê de Ética em Pesquisa): 3307-3799