

**CARACTERIZAÇÃO FENOTÍPICA DE FAMÍLIAS PORTADORAS DE
DENTINOGÊNESE IMPERFEITA TIPO II**

LAURA JORDÃO SILVEIRA DOS SANTOS

**CARACTERIZAÇÃO FENOTÍPICA DE FAMÍLIAS PORTADORAS DE
DENTINOGÊNESE IMPERFEITA TIPO II**

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília.

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

Brasília - DF

2006

AGRADECIMENTOS

A **DEUS**, pela vida.

Aos meus pais, **Sebastião Alves da Silveira** e **Yelê Jordão Silveira**, pelo amor incondicional.

Ao meu marido, **Márcio Augusto Neves dos Santos**, pelo companheirismo.

À minha filha, **Letícia Silveira Santos**, por existir e me fazer tão feliz.

A todos os **familiares**, pelo apoio e, em especial, a **Mariza Neves dos Santos** e **Yelê Jordão Silveira dos Santos**, por terem cuidado de minha filha durante meus estudos.

À orientadora **Prof.^a Dr.^a. Ana Carolina Acevedo Poppe**, pela orientação, supervisão e participação em cada etapa do trabalho, pela paciência e por todos os conhecimentos transmitidos.

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

À **Prof.^a Dr.^a. Lílian Marly de Paula** e à **Prof.^a Dr.^a. Heliana Dantas Mestrinho**, pela valiosa orientação durante toda a minha vida acadêmica e profissional.

À **Equipe do Laboratório de Pesquisa do Departamento de Odontologia Pediátrica da Universidade de San Antonio, Texas/USA**, e à **Dr.^a Mary MacDougall**, pela importante colaboração em nosso trabalho.

À amiga **Érica Assunção de Oliveira**, pelo companheirismo e amizade que tornaram mais amenas todas as etapas vencidas.

Aos **colegas do Projeto de Extensão para Atendimento de Pacientes com Anomalias Dentárias do HUB**, pelo alegre convívio; em especial a **Paulo Marcio Yamaguti** pelas orientações na confecção das pranchas.

À técnica do Laboratório Multidisciplinar de Odontologia, **Maria da Glória da Silva**, pela eficiente colaboração.

A **todos os professores** que ministraram aulas e palestras durante o curso, não medindo esforços para nos transmitir conhecimento.

SUMÁRIO

LISTA DE ILUSTRAÇÕES.....	vii
LISTA DE QUADROS.....	x
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS.....	xi
RESUMO.....	xiv
ABSTRACT.....	xv
INTRODUÇÃO.....	1
REVISÃO DA LITERATURA.....	4
DENTINOGENESE.....	4
ODONTOBLASTO.....	9
COMPOSIÇÃO DA DENTINA.....	11
Fase Inorgânica.....	11
Matriz Extracelular.....	12
Colágeno.....	12
Proteínas não Colagênicas.....	13
Sialofosfoproteína da Dentina.....	15
Proteoglicanas.....	17
DOENÇAS HEREDITÁRIAS DA DENTINA.....	18
Histórico.....	19
Classificação.....	21
Localização Cromossômica.....	26
Mutações Associadas às Alterações Dentinárias.....	28
Tratamento Odontológico da Dentinogênese Imperfeita.....	32
OBJETIVOS.....	34
OBJETIVO GERAL.....	34
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	34
METODOLOGIA.....	35
PACIENTES.....	35
CARACTERIZAÇÃO FENOTÍPICA.....	35

Exame Clínico Geral.....	36
Heredograma.....	36
Exame Clínico Extrabucal e Intrabucal.....	36
Exames Complementares.....	37
Morfologia Dentária.....	38
Microscopia Ótica dos Cortes por Desgaste.....	38
RESULTADOS.....	39
CARACTERIZAÇÃO FENOTÍPICA.....	39
Exame Clínico Geral.....	41
Heredograma, Exames Extrabucal e Intrabucal e Estudo Morfológico.....	41
Família 1.....	41
Família 2.....	52
Família 3.....	63
DISCUSSÃO.....	69
CONCLUSÃO.....	81
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	82
ANEXOS.....	97

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 – ESTRUTURA DE EXONS QUE DEFINE A FAMÍLIA SIBLINGS.....	14
FIGURA 2 – LOCALIZAÇÃO NO CROMOSSOMO 4 DAS ALTERAÇÕES DE DESENVOLVIMENTO DENTÁRIO.....	27
FIGURA 3 – LOCALIZAÇÃO GEOGRÁFICA DA REGIÃO DE ORIGEM DAS FAMÍLIAS ESTUDADAS.....	39
FIGURA 4 – HEREDOGRAMA DA FAMÍLIA 1.....	42
FIGURA 5 – HEREDOGRAMA DA FAMÍLIA 2.....	52
FIGURA 6 – HEREDOGRAMA DA FAMÍLIA 3.....	63
PRANCHA I – MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA DGI II EM DENTIÇÃO DECÍDUA NA FAMÍLIA 1.....	45
PRANCHA II – MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA DGI II EM DENTIÇÃO PERMANENTE NA FAMÍLIA 1.....	46
PRANCHA III – RADIOGRAFIAS PANORÂMICAS DE INDIVÍDUOS DA FAMÍLIA 1 COM DGI II.....	48

PRANCHA IV – INCISIVO CENTRAL INFERIOR ESQUERDO DECÍDUO, INDIVÍDUO IV3 - FAMÍLIA 1.....	50
PRANCHA V – TERCEIRO MOLAR SUPERIOR DIREITO, INDIVÍDUO II9 - FAMÍLIA 1.....	51
PRANCHA VI – MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA DGI II EM DENTIÇÃO DECÍDUA E MISTA NA FAMÍLIA 2.....	56
PRANCHA VII – MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA DGI II EM DENTIÇÃO PERMANENTE NA FAMÍLIA 2.....	57
PRANCHA VIII – RADIOGRAFIAS PANORÂMICAS DE INDIVÍDUOS DA FAMÍLIA 2 COM DGI II.....	59
PRANCHA IX – PRIMEIRO MOLAR E CANINO SUPERIORES ESQUERDOS DECÍDUOS, INDIVÍDUO III3 - FAMÍLIA 2.....	61
PRANCHA X – RESTO RADICULAR DO PRIMEIRO PRÉ-MOLAR INFERIOR ESQUERDO PERMANENTE, INDIVÍDUO II9 - FAMÍLIA 2.....	62
PRANCHA XI – MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA DGI II EM DENTIÇÃO PERMANENTE NA FAMÍLIA 3.....	66

**PRANCHA XII – RADIOGRAFIAS PANORÂMICAS E PERIAPICAIS DE INDIVÍDUOS DA
FAMÍLIA 3.....68**

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1- MUTAÇÕES IDENTIFICADAS NO GENE DSPP EM FAMÍLIAS COM DENTINOGENESE IMPERFEITA E DISPLASIA DENTINÁRIA.....	29
QUADRO 2- ORIGEM E DESCRIÇÃO DE FAMÍLIAS COM DGI II ATENDIDAS NO HUB.....	40
QUADRO 3- DESCRIÇÃO DOS DENTES COLETADOS PARA EXAME MORFOLÓGICO.....	40
QUADRO 4- CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E RADIOGRÁFICAS DAS ALTERAÇÕES DENTÁRIAS DA FAMÍLIA 1.....	43
QUADRO 5- CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E RADIOGRÁFICAS DAS ALTERAÇÕES DENTÁRIAS DA FAMÍLIA 2.....	53
QUADRO 6- CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E RADIOGRÁFICAS DAS ALTERAÇÕES DENTÁRIAS DA FAMÍLIA 3.....	64

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

A - ADENINA

aa - AMINOÁCIDOS

AD - AUTOSSÔMICA DOMINANTE

Ala - ALANINA

$A_{10}(PO_4)_6OH_2$ - FÓRMULA DA HIDROXIAPATITA

AR - AUTOSSÔMICA RECESSIVA

Arg - ARGININA

Asp - ÁCIDO ASPÁRTICO

ATM - ARTICULAÇÃO TÊMPORO-MANDIBULAR

BMP-2 - PROTEÍNA MORFOGENÉTICA DO OSSO-2

BSP - SIALOPROTEÍNA DO OSSO

C - CITOSINA

CEP - COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

cM - CENTIMORGANS

CONEP - COMITÊ NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA

COOH - GRUPO CARBOXILA

CS - CONDROITINA SULFATADA

DD - DISPLASIA DENTINÁRIA

del - DELEÇÃO

DF - DISTRITO FEDERAL

DGI - DENTINOGENESE IMPERFEITA

DMP 1 - PROTEÍNAS DA MATRIZ DENTINÁRIA

DNA - ÁCIDO DESOXIRRIBONUCLÉICO

DPP- FOSFOPROTEÍNA DA DENTINA

DS - DERMATANA SULFATADA

DSP - SIALOPROTEÍNA DA DENTINA

DSPP - SIALOFOSFOPROTEÍNA DA DENTINA

E - ÁCIDO GLUTÂMICO

FS - FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

G - GUANINA

GAGSs - GLICOSAMINOGLICANAS

GLY - GLICINA

HA - ÁCIDO HIALURÔNICO

HS - HEPARINA SULFATADA

HUB - HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA

IGF-1 - FATOR DE CRESCIMENTO SEMELHANTE À INSULINA

ins - INSERÇÃO

JAD - JUNÇÃO AMELODENTINÁRIA

KS - QUERATOSSULFATO

MEPE - PROTEÍNA FOSFORILADA DA MATRIZ EXTRACELULAR

mm² - MILÍMETROS QUADRADOS

nm - NANÔMETRO

OI - OSTEOGÊNESE IMPERFEITA

OMIM - ONLINE MENDELIAN INHERITANCE IN MAN

OPN - OSTEOPONTINA

OSP - SIALOPROTEÍNA DO OSSO

P - PROLINA

p - BRAÇO PEQUENO DO CROMOSSOMO

Pb - PARES DE BASES

PG - PROTEOGLICANAS

Phe - FENILALANINA

Pro - PROLINA

q - BRAÇO LONGO DO CROMOSSOMO

RGD - SEQÜÊNCIA DE AMINOÁCIDOS ALTAMENTE REPETITIVA COMPOSTA POR ARGININA, GLICINA E ÁCIDO ASPÁRTICO.

S - SERINA

SAXS - "*SMALL ANGLE X-RAY SCATTERING*"

SEM - MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA

SIBLINGs - SMALL INTEGRIN-BINDINGLIGANT, N-LINKED GLICOPROTEIN

SLRPs - PEQUENAS PROTEOGLICANAS RICAS EM LEUCINA

SRCT - "*SYNCHROTRON RADIATION COMPUTER TOMOGRAPHY*"

T - TIMINA

TEM - MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE TRANSMISSÃO

TGF- β 1 - FATOR BETA 1 DE CRESCIMENTO MODIFICADO

TGF- β 3 - FATOR BETA 3 DE CRESCIMENTO MODIFICADO

Thr - TREONINA

Trp - TRIPTOFANO

Tyr - TIROSINA

U - URACILA

UnB - UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

USA - ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA

Val - VALINA

X - PROLINA

Y - HIDROXIPROLINA

RESUMO

A dentinogênese é um processo que envolve interações epitélio-ectomesenquimais que resultam na produção de uma matriz orgânica e sua posterior mineralização, dando origem a dentina. A Dentinogênese Imperfeita tipo II (DGI II) é uma alteração do desenvolvimento dentinário, de caráter hereditário, predominantemente autossômica dominante. Essa patologia têm sido descrita apresentando dificuldades no diagnóstico e na análise comparativa e longitudinal dos dados. O presente estudo procurou caracterizar o fenótipo de três famílias com Dentinogênese Imperfeita tipo II. A caracterização fenotípica teve abordagem clínica, radiográfica e histopatológica. Foram examinados 28 indivíduos das três famílias estudadas. Vinte e um dentes com alterações foram doados para análise morfológica. As características clínicas, radiográficas e as descrições morfológicas das alterações dentárias descritas nos indivíduos das três famílias estudadas contribuíram para o diagnóstico de Dentinogênese Imperfeita tipo II e para determinação do modo de herança autossômico dominante. Os principais achados foram: alteração na cor dos dentes, desgastes com perda de estrutura dentária, constrição cervical acentuada gerando o aspecto de coroas bulbosas, câmaras pulpares e canais radiculares atresiadados ou obliterados e dentina com túbulos em menor quantidade e mal formados, sendo esses resultados compatíveis com a literatura atual. Todas as características previamente relatadas na literatura foram observadas nas três famílias. Porém, variabilidade de expressão em relação as características clínicas, radiográficas e histológicas dentárias foi observada em um mesmo indivíduo e entre os indivíduos das diferentes famílias. Formações de aspecto nodular na análise radiográfica e histológica de indivíduos de duas famílias foram observadas nas câmaras pulpares e conductos radiculares dos dentes examinados sugerindo que alguns dos dentes com DG tipo II a obliteração seja resultado da formação e crescimento de nódulos pulpares.

ABSTRACT

The dentinogenesis is a complex and dynamic process that involves production of an organic matrix and its later mineralization. The Dentinogenesis Imperfecta type II (DGI II) is a hereditary dentin disorder with autosomal dominant mode of inheritance. The purpose of the present study is to characterize the phenotype of three families with diagnosis of Dentinogenesis Imperfecta type II. The phenotypic characterization included clinical, radiographic and histopathologic studies. Were examined 28 individuals, of the three families. Twenty one teeth with alterations were donated to morphological analysis. The clinical, radiographic and morphological descriptions of the dental alterations described in individuals of the three families studied confirmed the diagnosis of Dentinogenesis Imperfecta type II and determined the autosomal dominant mode of inheritance. The main aspects reported were: teeth discoloration, severe attrition, bulbous shaped crowns due to cervical constrictions at the crown root junction, pulp chambers and canals partially or completely obliterated and dentin tubules decreased displaying a disorganized distribution with smaller diameters, these results are compatible with the reported data. Variation in their dental manifestations in the individual and between different family members were observed. Nodular aspect in the pulp chambers and canals were observed in radiographic and histopathologic studies on individuals of the two families, suggesting that in some of the tooth, with DGI type II, the pulp obliteration is resulted of formation and growing of pulp nodules.

INTRODUÇÃO

A odontogênese é o processo de formação dentária que envolve interações seqüenciais e recíprocas entre o epitélio e o ectomesênquima. As interações epitélio-ectomesenquimais são geneticamente determinadas e reguladas espacial e temporalmente levando à formação dos diferentes tecidos dentários (THESLEFF, 2003). A dentina é um tecido mineralizado, com estrutura tubular, que constitui a maior parte do dente. O processo de formação da dentina denomina-se dentinogênese. Os odontoblastos são células ectomesenquimáticas derivadas de células da crista neural responsáveis pela síntese, secreção da matriz extracelular dentinária e regulação da mineralização. (LINDE E GOLDBERG, 1993; BOSKEY, 2003; ARANA E MASSA, 2004).

A dentina é composta, em aproximadamente 70% de seu peso, por mineral na forma de cristais de hidroxiapatita $CA_{10}(PO_4)_6OH_2$, 20% por matéria orgânica e 10% por água. A matriz extracelular dentinária é composta em 90% por colágeno, predominantemente colágeno tipo I, e 10% por proteínas não colagênicas. As proteínas não colagênicas da dentina compreendem proteoglicanas e glicoproteínas ácidas, sendo algumas delas fosforiladas. Dentre as proteínas não colagênicas, a sialofosfoproteína da dentina (DSPP) faz parte de uma família de proteínas denominada SIBLINGs (Small Integrin-binding Ligand, N-linked Glycoprotein) e acredita-se que os produtos da clivagem da DSPP, a sialoproteína da dentina (DSP) e a fosfoproteína da dentina (DPP) podem exercer um papel importante na mineralização da dentina (BUTLER, 2003; FISHER E FEDARKO, 2003). Muito embora as funções específicas dessas proteínas não tenham sido determinadas, sabe-se que alterações na síntese, secreção e processamento extracelular podem resultar em defeitos na quantidade, estrutura e composição da dentina (THOTAKURA *et al.*, 2000; RAJPAR *et al.*, 2002; SREENATH *et al.*, 2003; MACDOUGALL, 2003).

As alterações no desenvolvimento dentinário, que afetam a matriz orgânica e sua mineralização, são de caráter hereditário, com modo de herança predominantemente autossômico dominante e denominadas alterações dentinárias hereditárias (MCKUSICK, 1972; SHIELDS *et al.*, 1973; WITKOP, 1975; WITKOP, 1989). Tendo por base as características clínicas, radiográficas e histológicas de dentes afetados, foi proposta uma classificação que divide as alterações dentinárias em dois grandes grupos: Displasia Dentinária (DD) e Dentinogênese Imperfeita (DGI). De acordo com SHIELDS *et al.*, 1973, a DGI é subdividida em três tipos. A Dentinogênese Imperfeita tipo I (DGI I) possui alterações dentinárias associadas à presença da Osteogênese Imperfeita (OI), uma desordem de fragilidade óssea que afeta 1/10.000 indivíduos nos Estados Unidos (BYERS *et al.*, 1990). Na Dentinogênese Imperfeita tipo II (DGI II) e na Dentinogênese Imperfeita tipo III (DGI III) são observadas alterações dentinárias sem envolvimento ósseo. A DGI III foi inicialmente relatada em um isolado trirracial Bradywine de um povoado de Maryland, nos Estados Unidos. A presença de câmaras pulpares alargadas foi uma característica observada radiograficamente nos pacientes com DGI III, que difere dos relatos da DGI I e DGI II (SHIELDS *et al.*, 1973).

A Dentinogênese Imperfeita associada ou não à Osteogênese Imperfeita possui características clínicas e radiográficas comuns. Clinicamente, os dentes decíduos e permanentes podem estar afetados, apresentando alterações na coloração da coroa assim como perda de estrutura coronária. Radiograficamente as coroas podem possuir aspecto bulboso, com câmaras e condutos pulpares obliterados e raízes curtas e afiladas. A aparência histológica evidencia o distúrbio ectomesenquimal dessa alteração, com túbulos dentinários em menor número, pequenos e tortuosos. Pode ainda apresentar áreas de matriz não mineralizada e inclusões celulares (HODGE, 1939; RUSHTON *et al.*, 1955;

LEVIN *et al.*, 1980; TAKAGI *et al.*, 1980; HIRST *et al.*, 1997).

A similaridade clínica entre Dentinogênese Imperfeita tipo I e tipo II é um fator que dificulta o diagnóstico. Formas leves de Osteogênese Imperfeita podem estar associadas à Dentinogênese Imperfeita e passarem despercebidas. Assim como dificuldades no diagnóstico de formas leves de Dentinogênese Imperfeita podem levar a uma subestimação de sua frequência. (PALLOS *et al.*, 2001; KANTAPUTRA, 2001). Essas dificuldades no diagnóstico levam a registros clínicos que subestimam características fenotípicas importantes e a relatos incompletos que impossibilitam o acompanhamento a longo prazo. A aplicação de protocolos pré-estabelecidos para diagnóstico e a sistematização da coleta e registro dos dados são necessárias para uma adequada caracterização fenotípica da patologia, possibilitando o acompanhamento longitudinal dos indivíduos afetados pela doença, que possui caráter progressivo, possibilitando futuras análises comparativas entre diferentes estudos.

Considerando o acima exposto, o objetivo do presente trabalho é caracterizar o fenótipo de três famílias atendidas na Clínica de Anomalias Dentárias do Hospital Universitário de Brasília. A caracterização fenotípica inicial buscou sistematizar o registro de dados com o objetivo de fazer um acompanhamento longitudinal dessas famílias. Por meio de caracterizações fenotípicas precisas, poderão ser realizadas, no futuro, correlações entre fenótipo e genótipo, auxiliando para uma melhor compreensão sobre a etiopatologia dessa condição.

REVISÃO DA LITERATURA

Dentinogênese

A odontogênese é o processo de formação dentária resultado de interações epitélio-ectomesenquimais (THESLEFF, 2003). Esse processo envolve mecanismos de histomorfogênese, citodiferenciação e mineralização tecidual que são evidenciados histologicamente. A formação da coroa dentária inclui diversas fases de desenvolvimento: lâmina dentária, botão, capuz, campânula e campânula tardia. Após a formação coronária, tem início a formação da raiz do dente, que culmina na erupção dentária (TEN CATE, 1998).

Aproximadamente na quinta semana de vida intra-uterina do embrião humano, células do epitélio oral primitivo proliferam e invadem o ectomesênquima adjacente formando um cordão epitelial. Esse cordão se bifurca originando a lâmina vestibular e a lâmina dentária. A lâmina vestibular constituirá o futuro fundo de sulco vestibular, espaço localizado entre a bochecha, os lábios e os futuros arcos dentários. A lâmina dentária é a proliferação epitelial responsável pelo início da formação dos futuros dentes e em cada lâmina se formam dez botões. Durante a fase de botão, observa-se alta atividade proliferativa epitelial e condensação celular do ectomesênquima. Na fase de capuz, o germe dental é constituído pelo órgão do esmalte, papila dentária e folículo dentário. O órgão do esmalte é composto, neste estágio, pelo epitélio externo do órgão do esmalte, pelo retículo estrelado e pelo epitélio interno do órgão do esmalte, os quais, após diferenciação, formarão o esmalte dentário. As células ectomesenquimais condensadas subjacentes ao epitélio interno do órgão do esmalte constituem a papila dentária responsável pela futura formação do complexo dentino-pulpar. O ectomesênquima que envolve a papila dentária e o órgão do esmalte constituem o folículo dentário responsável pela formação do cimento, do ligamento

periodontal e do osso alveolar, tecidos que compõem o periodonto de inserção. No estágio de campânula, a proliferação celular diminui e ocorrem os processos de morfo e histodiferenciação. No órgão do esmalte, entre o epitélio interno e o retículo estrelado, duas ou três camadas de células constituem o estrato intermediário. Na fase de campânula tardia, inicia-se a formação dos tecidos mineralizados da coroa do dente, que são o esmalte e a dentina (RUCH, 1995; ARANA, 1997).

A diferenciação celular, na campânula tardia, também depende de interações epitélio-ectomesenquimais. As células do epitélio dentário interno iniciam sua diferenciação em pré-ameloblastos, estes induzem as células da papila a se diferenciarem em odontoblastos. Após a produção da dentina do manto pelos odontoblastos recém-diferenciados, a diferenciação dos pré-ameloblastos em ameloblastos se completa. Ainda nessa fase, na região onde se encontram a união dos epitélios interno e externo do órgão do esmalte forma-se a alça cervical, a partir da qual se originará a bainha radicular epitelial de Hertwig, responsável por induzir a formação da futura raiz do dente. (RUCH, 1998; THOMAS *et al.*, 1998).

A dentina está composta em peso por 70% de material inorgânico na forma de cristais de hidroxiapatita $CA_{10}(PO_4)_6OH_2$, por 20% de matéria orgânica formada principalmente pelo colágeno tipo I e por 10% de água. Sua formação ocorre em um processo altamente regulado e controlado geneticamente denominado dentinogênese. O odontoblasto é a célula responsável pela síntese e secreção da matriz orgânica extracelular, assim como pela regulação do processo de biomineralização. (LINDE E GOLDBERG, 1993).

Durante a dentinogênese, ocorre a formação da dentina coronária e da dentina radicular. A dentina coronária inicia sua deposição no local de desenvolvimento das futuras cúspides. Sua formação estende-se lateralmente e caudalmente até que toda a dentina coronária seja formada. A dentina radicular requer proliferação das células da bainha epitelial radicular de Hertwig, na região da alça cervical do germe dentário, induzindo a diferenciação dos odontoblastos radiculares. A dentina depositada até o dente estar completamente formado é chamada de dentina primária. A formação da dentina é um processo contínuo, porém a dentinogênese ocorre mais lentamente após a formação completa do dente; esta dentina formada posteriormente é denominada secundária. Em resposta a agressões, forma-se uma dentina denominada dentina terciária. (TEN CATE, 1998; ARANA E MASSA, 2004; GOLDBERG E SMITH, 2004.)

Durante a dentinogênese primária, a primeira camada de dentina a ser produzida é a dentina do manto, que possui espessura de aproximadamente 150 μm . Após a diferenciação, os odontoblastos adquirem uma morfologia cilíndrica, secretam a primeira matriz extracelular dentinária, mas não desenvolvem completamente seus complexos juncionais. Essa matriz é composta, principalmente, por fibrilas colágenas de grande diâmetro, de 0,1 a 0,2 μm , que estão dispostas em ângulo de 90° em relação à futura junção amelodentinária (LINDE E GOLDBERG, 1993). Durante a formação da dentina do manto, ocorre a mineralização inicial da dentina, que depende da presença das vesículas da matriz (BONUCCI, 1984; ANDERSON, 1995; BONUCCI, 2002). Estudos em microscopia eletrônica de transmissão revelaram que as vesículas são numerosas e pequenas esferas limitadas por membranas de 50 a 150 nm de diâmetro, que surgem da superfície distal dos odontoblastos e se localizam entre as grandes fibrilas colágenas (BONUCCI, 1989). Dentro da vesícula foi observada a primeira evidência morfológica de um cristal. Inicialmente a

hidroxiapatita surge como cristais individuais que crescem rapidamente, rompendo a vesícula e formando estruturas globulares (calcoesferas) que se unirão para mineralizar por completo a matriz dentinária. A dentina do manto possui estrutura atubular com matriz irregular e menos mineralizada que a dentina que será formada posteriormente (ARANA E MASSA, 2004).

Secretado e mineralizado o manto da dentina, é formado o imbricamento entre os dois tecidos, esmalte e dentina, que determina a junção amelodentinária (JAD). Os odontoblastos, após a formação do manto da dentina, estabelecem suas junções intercelulares, alcançando a completa diferenciação, e passam a se deslocar centripetamente (ARANA E KATCHBURIAN, 1997). Inicia-se neste momento a formação da dentina circumpulpar, onde a mineralização é independente da presença de vesículas da matriz e provavelmente mediada pelas proteínas não colagênicas (BUTLER, 2003). Nesse período, os odontoblastos desenvolvem, na sua porção distal, o processo odontoblástico. A pré-dentina, uma camada de matriz orgânica não mineralizada, com espessura de 10 a 30 μm , permanece sempre entre os odontoblastos e à frente da mineralização, região onde ocorre a mineralização. A matriz extracelular da pré-dentina é constituída por fibrilas colágenas de menor diâmetro que as da dentina do manto e maior quantidade de proteoglicanas e glicosaminoglicanas do que a dentina mineralizada (EMBERY, 2001). O processo de mineralização da dentina circumpulpar ocorre dentro e entre as fibrilas colágenas, as quais são depositadas em uma disposição intercalada formando lacunas. Acredita-se que o mineral é depositado nas regiões lacunares da fibrila de colágeno e que a mineralização seja mediada por moléculas não colagênicas da matriz dentinária (GLIMCHER, 1989; BUTLER *et al.*, 2003). Áreas de defeitos na mineralização da coroa dentária constituem a chamada dentina interglobular (LINDE E GOLDBERG, 1993).

A estrutura microscópica da dentina mineralizada depende da migração dos odontoblastos em direção centrípeta. Durante a mineralização desta, os processos odontoblásticos ficam envolvidos por tecido mineralizado e, por conseguinte, ocorre a formação dos túbulos dentinários. Desta forma, a dentina circumpulpar é formada por numerosos túbulos, o que a torna altamente permeável. Esses túbulos possuem de 1 a 3 μ m de diâmetro e descrevem curvaturas em S. Calcula-se aproximadamente 15,000/mm² túbulos na dentina periférica, 25,000/mm² na central e 55,000/mm² próximo à polpa. A presença dos túbulos dentinários delimita dois tipos de dentina com características morfológicas distintas. A dentina intertubular, que é a mais abundante e fica entre os túbulos dentinários, possui matriz orgânica constituída por fibrilas de colágeno orientadas perpendicularmente ao longo do eixo dos túbulos dentinários. A dentina peritubular ou intratubular constitui as paredes dos túbulos dentinários e ultra-estruturalmente apresenta aparência mais mineralizada que a intertubular (LINDE E GOLDBERG, 1993).

Finalizada a formação da coroa do dente, tem início a formação da raiz. Ainda são pouco esclarecidos os mecanismos de sinalização que ocorrem durante a formação radicular e a composição da matriz extracelular radicular. As células epiteliais da bainha epitelial de Hertwig induzem a diferenciação das células adjacentes da papila em odontoblastos. Os odontoblastos radiculares são células menos alongadas, com aparência cúbica, e possuem prolongamentos mais ramificados que os odontoblastos coronários, na extremidade distal (THOMAS E PAYNE, 1983; THOMAS, 1995). Esses prolongamentos ramificados formam a Camada Granular de Tomes, que somente é observada em cortes por desgaste logo abaixo da superfície da dentina, onde a raiz é coberta pelo cimento. Anteriormente foi considerada como um defeito de mineralização, dentina interglobular, presente na região radicular (LINDE E GOLDBERG, 1993). Atualmente, considera-se que

os espaços representem cortes feitos através da porção terminal encurvada dos túbulos dentinários, encontrados apenas na porção radicular, sendo observados, devido à refração da luz, nos cortes por desgaste espessos. Estes encurvamentos têm sido relacionados com o ritmo lento de formação da dentina radicular (TEN CATE, 1998). Na dentina radicular as fibrilas colágenas mais grossas da primeira camada de dentina estão dispostas paralelamente ao longo do eixo da futura raiz (THOMAS, 1995).

Estudo comparativo em incisivos de rato demonstraram diferenças na composição das proteínas não colagênicas entre a matriz coronária e radicular, assim como no processo de mineralização, tendo a matriz coronária duas vezes mais fósforo que a radicular. Na dentina radicular o conteúdo de fosfoproteína (DPP) e de outras proteínas não colagênicas é menor que na dentina coronária (TAKAGI *et al.*, 1988).

Odontoblastos

Os odontoblastos são células pós-mitóticas ectomesenquimais derivadas das células da crista neural, que migraram para o primeiro arco branquial e dão origem ao complexo craniofacial. A diferenciação terminal dos odontoblastos é controlada pelo epitélio interno do órgão do esmalte e ocorre de acordo com um padrão têmporo-espacial específico (RUCH, 1995).

No estágio de campânula tardia, quando a forma do dente já está definida, as células formadoras dos tecidos mineralizados se diferenciam na interface epitélio-ectomesênquima, na região correspondente às pontas das futuras cúspides. Inicialmente, as células da papila se diferenciam em pré-odontoblastos, células com reduzida atividade secretora, localizadas perpendicularmente em relação à membrana basal que as separa das células epiteliais. A

diferenciação de pré-odontoblastos em odontoblastos requer um número mínimo de divisões celulares a fim de que a célula adquira competência para responder aos sinais indutivos, expressando receptores de superfície celular capazes de se ligarem aos fatores epigenéticos (RUCH, 1998). Finalizada a última divisão celular, a célula filha, em contato com a membrana basal, sofre alterações citológicas e funcionais que resultam na polarização da célula e na síntese e secreção da pré-dentina inicial. Após o início da secreção da matriz dentinária, ocorre a fragmentação da membrana basal. Formado e mineralizado o manto da dentina, as junções intercelulares se estabelecem e determinam a diferenciação terminal dos odontoblastos (ARANA E KATCHBURIAN, 1997).

Os odontoblastos são células com características próprias para secreção e síntese com morfologia cilíndrica e núcleo polarizado. O complexo de Golgi está localizado na região supranuclear, enquanto as cisternas do retículo endoplasmático ocupam a porção distal da célula. Inicialmente, a região distal da célula desenvolve um prolongamento pequeno e curto que aumenta em comprimento à medida que a dentinogênese progride. A síntese das proteínas matriciais ocorre principalmente no corpo da célula, enquanto a atividade de exocitose e endocitose está relacionada ao processo odontoblástico. O processo odontoblástico possui um citoesqueleto desenvolvido com numerosos microfilamentos e microtúbulos. A presença dos prolongamentos odontoblásticos na matriz mineralizada determina a formação dos túbulos dentinários (SIGAL *et al.*, 1984b; FRANK E STEUER, 1988).

Diversos estudos têm demonstrado a importância da sinalização intercelular na diferenciação dos odontoblastos. Os fatores de crescimento TGF- β 1, TGF- β 3, BMP-2 e IGF-1, *in vitro*, são capazes de induzir a diferenciação terminal dos odontoblastos (BÈGUE-KIRN

et al., 1992; BÈGUE-KIRN *et al.*, 1994).

Composição da dentina

Os processos de mineralização na dentina e no osso possuem semelhanças na sua formação, porém algumas diferenças significativas conferem as características particulares desses tecidos. A dentina não sofre remodelação de sua estrutura após a mineralização, enquanto o tecido ósseo pode ser remodelado. A dentina não participa da homeostase de cálcio do organismo e a quantidade de mineral associado a proteínas dentro de cada tecido também difere. (LINDE E GOLDBERG, 1993; BOSKEY, 2003; BUTLER *et al.*, 2003).

Fase inorgânica

A fase inorgânica da dentina é composta principalmente por cristais de hidroxiapatita – $CA_{10}(PO_4)_6OH_2$. Esses cristais não possuem estrutura perfeita, apresentando variação na sua composição; a relação entre o cálcio e o fosfato pode variar numa proporção em torno de 10:6. Diferentes íons como carbonato, citrato, sódio, magnésio, potássio, cloreto, flúor e outros elementos podem estar associados à hidroxiapatita, alterando as propriedades físicas dos cristais (BOSKEY, 2003).

A biomineralização da dentina está determinada pela presença de proteínas polianiónicas que dirigem e orientam o crescimento cristalino. Essas proteínas ácidas têm sido sugeridas de possuírem importante papel na mineralização através da regulação do tamanho e morfologia do cristal. Tem sido proposto que, devido a sua natureza altamente ácida, elas podem se unir ao cálcio e iniciar o processo de nucleação, desencadeando a

cascata de regulação do crescimento dos cristais de hidroxiapatita. Sua precisa função ainda não foi determinada e elas podem ser expressas pelos odontoblastos e osteoblastos (LINDE E GOLDBERG, 1993; VEIS, 1996; PAPAGERAKIS *et al.*, 2002).

Matriz Extracelular

A estrutura da matriz extracelular da dentina é formada em 86% pelo colágeno tipo I e o restante por colágeno tipo I trimer, colágeno tipo V, colágeno tipo IV, proteoglicanas e glicoproteínas (SODEK E MANDEL, 1982; BECKER *et al.*, 1986; VEIS, 1993).

Colágeno

O colágeno tipo I é a proteína mais abundante na matriz extracelular dentinária, sendo formada por duas cadeias de $\text{pro}\alpha 1(\text{I})$ e uma cadeia de $\text{pro}\alpha 2(\text{I})$ em configuração de tripla hélice. As cadeias polipeptídicas α são formadas por um domínio central composto por 1.014 aminoácidos. Esses aminoácidos se apresentam organizados em 338 trincas repetitivas do tipo Gly-X-Y, onde Gly representa glicina, X freqüentemente é uma prolina e o aminoácido da posição Y é, freqüentemente, uma hidroxiprolina ou hidroxilisina. A localização da glicina a cada terceiro aminoácido é necessária para a formação e estabilização da tripla hélice (BYERS, 1990; PROCKOP E KIVIRIKKO, 1995). Existe uma diferença química entre o colágeno tipo I dos tecidos mineralizados e dos não mineralizados, sendo o colágeno tipo I dos tecidos mineralizados altamente hidroxilizado (VEIS, 1993). Mutações nos genes COL 1 A1 e COL 1 A2, localizados nos cromossomos 17q21.3-q22 e 7q21.3-q22 respectivamente, têm sido identificadas em várias doenças genéticas do tecido conjuntivo, dentre elas a Osteogênese Imperfeita, uma desordem que

causa fragilidade óssea (OMIM 166210). Até o presente, foram relatadas 250 mutações diferentes em pacientes com OI. O fenótipo resultante da mutação reflete o tipo da mutação, a cadeia onde a mutação ocorreu e o efeito da mutação no comportamento da molécula. Aparentemente, uma pequena e simples substituição de bases pode ir de uma forma suave a uma letal. O fenótipo depende do efeito da mutação na integridade estrutural da molécula e quando e como essa molécula anormal vai ser incorporada à matriz extracelular. Ainda não foi possível estabelecer relação entre o fenótipo e o genótipo das mutações identificadas nos genes do colágeno tipo I (PROCKOP *et al.*, 1989; DALGLEISH, 1997; BYERS, 2000).

Proteínas não colagênicas

As proteínas não colagênicas da dentina e do osso envolvem glicoproteínas polianiónicas e proteoglicanas. As proteínas ácidas com forte afinidade pela hidroxiapatita presentes na matriz dentinária e óssea incluem a osteocalcina, a osteonectina, a proteína GLA da matriz, assim como as proteínas que compõem a família SIBLINGs (Small Integrin-binding Ligand, N-linked Glycoprotein). A família SIBLINGs é formada por glicofosfoproteínas expressas durante a formação e mineralização da dentina e do osso. As proteínas SIBLINGs constituem a maior parte das proteínas não colagênicas da matriz dentinária e incluem a osteopontina (OPN) (KIEFER *et al.*, 1989), a proteína fosforilada da matriz extracelular (MEPE) (ROWE *et al.*, 2000), a sialoproteína do osso (BSP) (FISHER *et al.*, 1990), as proteínas da matriz dentinária 1 (DMP-1) (HIRST *et al.*, 1997) e a sialofosfoproteína da dentina (DSPP) (GU *et al.*, 1997). Comparação direta na seqüência de aminoácidos não sugere que sejam de uma mesma família, mas uma detalhada análise de sua estrutura gênica, localização cromossômica e similaridades bioquímicas dos exons

correspondentes sugerem essa singularidade. O nome SIBLINGs significa apenas uma descrição bioquímica e não funcional, mesmo porque a função dessas proteínas não é totalmente conhecida (BUTLER *et al.*, 2003; FISHER E FEDARKO, 2003).

Os genes que codificam as proteínas SIBLINGs estão agrupados no cromossomo 4q21.3 humano e possuem estrutura gênica semelhante: o exon 1 possui uma seqüência não codificante, os exons 3 e 5 possuem seqüências (SSEE) para fosforilação da caseína quinase II, o exon 4 é relativamente rico em prolina (PPPP), os últimos exons geralmente codificam a maior parte das proteínas e contêm uma seqüência de aminoácidos – ArgGlyAsp (RGD) – conservada entre as espécies. Esse tripeptídeo está relacionado com o processo de ligação com as integrinas. A seqüência de aminoácidos das SIBLINGs é idêntica de 55% a 73% entre o rato e o ser humano, enquanto outras proteínas não colagênicas possuem seqüências mais conservadas, como a osteonectina 96% e as biglicanas 91% (Fig 1) (FISHER E FEDARKO, 2003).

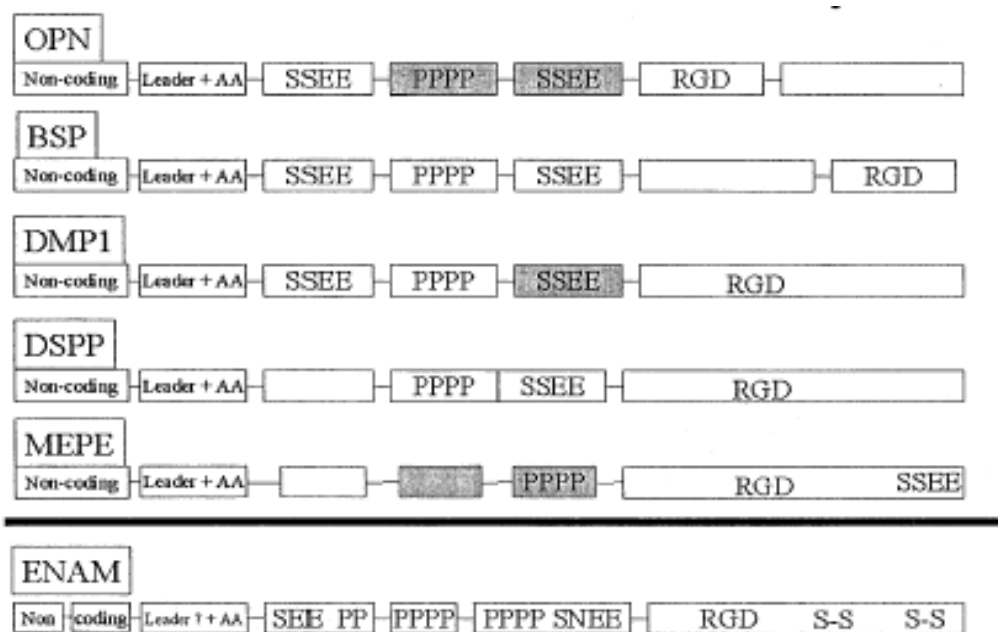


Fig 1. Estrutura de exons que define a família SIBLINGs. **Fonte:** FISHER, L.F.& FEDARKO, N.S. **Six genes expressed in bone and teeth encode the current members of the SIBLINGs family of proteins.** *Connective Tissue Research.* v.44 (suppl.1), p.33-40, 2003.

Sialofosfoproteína da Dentina (DSPP)

Dentre as proteínas da família SIBLINGs, especial interesse tem sido voltado para a sialofosfoproteína da dentina (DSPP) devido ao seu papel na dentinogênese normal e patológica (BUTLER E RITCHIE, 1995; MACDOUGALL, 2003; MACDOUGALL *et al.*, 2006). A DSPP é principalmente expressa por odontoblastos e ameloblastos pré-secretórios. Baixos níveis de DSPP foram identificados nos ossos do ouvido (XIAO *et al.*, 2001; QIN *et al.*, 2001).

Estudos demonstram que a sialoproteína da dentina (DSP) e a fosfoproteína da dentina (DPP) são duas proteínas não colagênicas da matriz expressas por um transcrito primário de 940aa de um único gene, a Sialofosfoproteína da Dentina (DSPP) (MACDOUGALL *et al.*, 1997b; FENG *et al.*, 1998). Através de um mapa refinado ficou evidenciado, pela primeira vez, o locus preciso de DSPP e DMP1 dentro do cromossomo 4 humano, estando os genes DSPP e DMP1 no máximo a 110kb de distância (MACDOUGALL, 1998). O gene humano DSPP possui 5 exons e 4 introns. Os exons 1-4 codificam a região amino terminal da DSP, e o exon 5 codifica a região carboxilo terminal da DSP e toda a DPP (Fig.2). A DSP e DPP são as principais proteínas não colagênicas presentes na dentina madura em uma proporção de 1:10 respectivamente (RITCHIE *et al.*, 1998; GU *et al.*, 2000).

DSP e DPP são proteínas ácidas que têm sido demonstradas, *in vitro*, como promotoras de precipitação de hidroxiapatita *de novo*; associadas com as fibras colágenas tem sido sugerido que elas podem ser nucleadoras potenciais dentro da matriz. Também tem sido demonstrada a habilidade de controlar o tamanho e crescimento dos cristais

devido a sua capacidade de inibir o crescimento secundário *in vitro* (BUTLER E RITCHIE, 1995).

A DSP é a principal glicoproteína presente na matriz dentinária mineralizada, faz parte de 5-8% das proteínas não colagênicas da dentina. É uma glicoproteína de 95-kDa, altamente carboidratada (30%) e com alto conteúdo de ácido siálico (10%). Possui semelhanças com outras sialoproteínas como BSP, DMP-1 e OSP, possuindo semelhanças nas regiões amino terminais (BUTLER E RITCHIE, 1995; WALTIMO *et al.*, 1996).

A DPP é a proteína majoritária (50%) na matriz extracelular dentinária. A DPP está fortemente ligada à fase mineral da dentina, sendo solúvel apenas após a desmineralização de matriz extracelular. Suas características físico-químicas demonstram que é rica em ácido aspártico e serina, compreendendo de 70 a 80% do total dos aminoácidos residuais, e possui um alto grau de fosforilação (400/1.000 resíduos de fosfato). Possui caráter extremamente aniônico com ponto isoelétrico de média 1.1 e extrema afinidade com íons de cálcio, sendo preferencialmente precipitada por esses íons. Sua estrutura tridimensional é desconhecida e, apesar de sua função biológica não conhecida, é sugerida participação na biomineralização dentinária, atuando como nucleador ou modulador na formação dos cristais de hidroxiapatita, devido a extensiva fosforilação que possibilita a ligação com grande quantidade de cálcio. Pode ainda regular o tamanho e formato dos cristais de hidroxiapatita, possuindo um importante papel na dentinogênese (MACDOUGALL *et al.*, 1997b; MALMGREN *et al.*, 2004). A DPP é sintetizada pelos odontoblastos e secretada na frente de mineralização, o que sugere seu envolvimento na mineralização inicial da matriz dentinária (LINDE, 1989).

Estudos em famílias com alterações dentinárias identificaram mutações no gene DSPP em famílias com DD II, DGI II e DGI III (MACDOUGALL *et al.*, 2006). SREENATH *et al.*, 2003, desenvolveram camundongos transgênicos para o gene DSPP. Os camundongos homozigotos desenvolveram defeitos similares à DGI III, câmaras pulpares largas, aumento na espessura da pré-dentina, hipomineralização e exposição pulpar. Análise em microscopia eletrônica de transmissão revelou uma frente de mineralização irregular e perda de coalescência entre as calcoesferas na dentina. Foi observado que os níveis de decorina e biglicanas estavam aumentados na zona da pré-dentina e nos espaços entre as calcoesferas na dentina dos ratos “*knockout*”. Esses aumentos de níveis em dentina interglobular indicam a influência dessas moléculas interferindo na coalescência das calcoesferas. Os resultados indicaram um papel crucial da DSPP na mineralização dentinária, sugerindo também possível atuação na regulação do nível de proteoglicanas.

Proteoglicanas

As proteoglicanas (PG) são macromoléculas presentes na matriz extracelular, formadas por um núcleo central de proteína ao qual estão ligadas cadeias laterais de glicosaminoglicanas (GAGs). As GAGs são formadas por seqüências repetitivas de dissacarídeos, sendo estes formados por uma hexosamina, com ou sem um grupo éster sulfatado, e um ácido urônico. Foram demonstrados cinco principais tipos de GAGs: ácido hialurônico(HA), heparina sulfatada (HS), condroitina sulfatada (CS), sulfato de dermatana (DS), queratossulfato (KS) (BUTLER, 1984). Devido à sua estrutura com carga negativa e sua habilidade em interagir com o colágeno, tem sido sugerida participação das proteoglicanas no processo de mineralização dentinária (LINDE, 1989; GOLDBERG E TAKAGI, 1993). Dentre as proteoglicanas, pode-se distinguir o grupo que forma uma família

estruturalmente semelhante porém geneticamente distinta, são as pequenas proteoglicanas ricas em leucina (SLRPs) (IOZZO, 1999). As proteoglicanas do grupo das SLRPs identificadas na matriz da dentina e pré-dentina são: decorina, biglicanas, fibrumodullina, lumican e osteoaderina/osteomodulina. Apesar de presentes na matriz dentinária, o papel dessas SLRPs na dentinogênese ainda não está completamente esclarecido (EMBERY *et al.*, 2001).

Estudos imunoistoquímicos têm demonstrado diferenças na distribuição das proteoglicanas entre a dentina e a pré-dentina, evidenciando um alto controle temporal e espacial no seu padrão de expressão. A presença dos vários tipos de proteoglicanas e seus produtos em diferentes fases do processo de mineralização possibilita que elas atuem como promotoras ou inibidoras, regulando a formação da matriz, modulando a atividade celular e orientando o crescimento e a morfologia dos cristais. Dois grandes grupos de proteoglicanas são sintetizados pelos odontoblastos: o primeiro é sintetizado na parte proximal da pré-dentina e se difunde por toda a sua extensão, enquanto o segundo grupo é sintetizado perto da interface entre pré-dentina e dentina. Estes dois grupos diferem em composição distribuição e função. As glicosaminoglicanas secretadas na interface pré-dentina/dentina são quatro vezes mais sulfatadas quando comparadas com as da pré-dentina e da dentina (GOLDBERG *et al.*, 2003; WADDINGTON *et al.*, 2003).

DOENÇAS HEREDITÁRIAS DA DENTINA

As alterações de desenvolvimento dentinário que envolvem a matriz orgânica e sua mineralização formam um grupo de doenças com caráter hereditário predominantemente autossômico dominante, denominado como doenças hereditárias da dentina

(WITKOP,1971).

Histórico

Uma das primeiras descrições sobre alterações dentinárias hereditárias com modo de herança autossômica dominante foi publicada em 1892 por STATION. Esse estudo, descreveu três membros de uma família, cuja manifestação clínica era a ausência de coroa ou coroas macias que sofriam rápido desgaste. Em todos os pacientes foram observadas raízes com coloração âmbar escuro. No ano seguinte, 1893, TALBOT, ao descrever a mesma condição, sugeriu como causa uma possível alteração no esmalte. CAPDEPONT (1905), após observar três gerações de uma família, pensava que o esmalte e a dentina estavam afetados pela anomalia hereditária, resultando em anormal friabilidade dentária.

Uma das primeiras descrições histológicas de dentes com dentina alterada foi realizada por SKILLEN em 1937. As características clínicas dos dentes foram coloração amarronzada e opalescente, dentes macios e sujeitos a um rápido e excessivo desgaste. As características radiográficas mostraram obliteração de polpa por contínua e irregular formação de dentina hipocalcificada. A dentina apresentava baixa microdureza e baixos valores de absorção por raios X. A análise histológica revelou que os defeitos estavam situados somente na dentina; todos os outros tecidos, com exceção do cimento, algumas vezes irregular, apresentavam-se com aparência normal. HODGE *et al.*, 1939, estudaram as condições gerais e dentárias de três famílias e as características clínicas por ele descritas estão em acordo com os resultados de SKILLEN, 1937. Ainda, demonstrou em análise radiográfica a ocorrência de diminuição de tamanho das raízes, ausência de câmara pulpar e total ou parcial ausência de canais.

PINDBORG (1947) descreveu clinicamente as alterações dentárias de oito pacientes com OI, em que cinco demonstraram alteração na translucidez do esmalte, raízes encurtadas e obliteração de câmara pulpar em vários dentes. Quatro casos foram estudados histologicamente e demonstraram alterações patológicas em dentina. As descrições dentárias são semelhantes aos relatos de dentina opalescente hereditária e o autor propôs que o termo Dentinogênese Imperfeita fosse empregado para a descrição dos defeitos dentinários. Nesse momento, foi sugerido que a etiopatogenia da doença estaria relacionada aos odontoblastos. Estes seriam funcionalmente defeituosos, iniciariam a produção de uma dentina homogênea e posteriormente produziram uma dentina anormal. Em 1985, foi proposto que a etiologia das alterações dentinárias seria resultado de anormalidades estruturais e funcionais das proteínas da matriz (WRIGHT E GANTT, 1985).

RUSHTON *et al.*, 1955, baseados nas características clínicas e histológicas de pacientes com alterações dentinárias associadas ou não à OI, sugeriram que as duas entidades fossem descritas juntas, já que a manifestação dental das duas condições eram muito similares.

A descrição inicial de cinco pacientes com alterações dentinárias originários de um isolado trirracial de Maryland relatou pela primeira vez um novo tipo de alteração dentinária (HURSEY *et al.*, 1956). Em 1966, WITKOP *et al.* realizaram um estudo abrangente que envolvia aspectos históricos, sociológicos, médicos, genéticos e dentários do isolado trirracial da região de Maryland. Os pacientes apresentavam alta incidência de alterações dentárias genéticas 1:15, com manifestação clínica da Dentinogênese Imperfeita. Apresentavam a dentição decídua e permanente afetadas e a presença de múltiplas exposições pulpares, com cavidades pulpares alargadas radiograficamente. Esses dentes

foram referidos como dentes em concha.

Classificação

Com o objetivo de estabelecer uma nomenclatura para os defeitos hereditários da dentina, SHIELDS *et al.*, 1973, propuseram uma classificação, baseando-se em características clínicas, radiográficas e histopatológicas de dentes, dividindo as alterações dentinárias em dois grupos: Displasia Dentinária e Dentinogênese Imperfeita. Esses dois grandes grupos foram subdivididos em Displasia Dentinária tipo I e tipo II e Dentinogênese Imperfeita tipo I, tipo II e tipo III.

A Displasia Dentinária tipo I (OMIM 125400) afeta a formação da raiz. Essa alteração dentinária possui freqüência de 1:100 000 indivíduos, estando presente em toda dentição decídua e permanente. Os dentes possuem formação normal da porção coronária sem alteração de forma ou tamanho e cor do esmalte, com dentina do manto e coronária normais em ambas as dentições. A formação da porção radicular apresenta alterações marcantes, com raízes curtas, podendo possuir alterações de forma ou estarem ausentes, levando à esfoliação precoce ou por pequenos traumas. Calcificações podem ser identificadas, estando, na maioria das vezes, fusionadas à dentina, formando uma massa contínua. Quando presentes as raízes, os canais radiculares podem estar ausentes, e vários dentes podem apresentar áreas radiolúcidas periapicais sem a presença de cárie. Até o presente a etiologia dessa patologia é desconhecida. (SHIELDS *et al.*, 1973; WITKOP, 1975; O CARROLL *et al.*, 1991).

A Displasia Dentinária tipo II (OMIM 125420) afeta de forma mais severa a dentição

decídua. Os dentes decíduos são opalescentes com câmaras pulpares obliteradas e características histológicas de uma dentina irregular. A dentição permanente não apresenta alteração de cor, com esmalte e dentina coronária normais. A partir da junção amelo-cementária, a dentina sofre uma mudança abrupta e a dentina radicular passa a ser formada por poucos e irregulares túbulos dentinários. A câmara pulpar é circundada por uma zona atubular e pode possuir calcificações. Característica marcante dessa patologia é a forma da cavidade pulpar com uma câmara bulbosa contínua com estreitos e tortuosos canais radiculares (SHIELDS *et al.*, 1973; WITKOP, 1975; WALTIMO, 1996). A dentina dos dentes decíduos e de áreas afetadas de dentes permanentes possuem alto conteúdo de colágeno tipo III, não encontrado em dentes normais (WITKOP, 1989).

A Dentinogênese Imperfeita tipo I (OMIM 126220) é uma alteração do desenvolvimento dentinário associada à OI, um grupo heterogêneo de desordem hereditária do tecido conjuntivo caracterizado por apresentar fragilidade óssea, esclerótica azulada, hiperextensibilidade ligamentar e surdez. Alterações na coloração dentária foram descritas, podendo variar de leves até amarronzado e opalescente. Todos os dentes de ambas as dentições são afetados. O esmalte tende a desprender levando a uma rápida atrição. Radiograficamente as coroas dentárias são bulbosas, devido à constrição cervical, com raízes finas e obliteração de câmara e canal radicular (SHIELDS *et al.*, 1973; WITKOP, 1975; WITKOP, 1989).

Formas brandas de OI podem, muitas vezes, ser de difícil diagnóstico e a presença de alterações dentárias é importante para o auxílio no diagnóstico da doença (MALMGREN E NORGREN, 2002). O diagnóstico de Dentinogênese Imperfeita pode preceder o de Osteogênese Imperfeita, como relatado em estudo com três famílias por WALTIMO *et al.* em

1996. O mesmo ocorreu na descrição dos achados dentais de dois pacientes de uma família afetada por Osteogênese Imperfeita e Dentinogênese Imperfeita tipo I, acompanhada por três gerações, onde em um dos pacientes o diagnóstico de Osteogênese Imperfeita somente foi obtido após a busca por tratamento dentário (MAHONEY *et al.*, 2001). No Brasil, Pallos *et al.* (2001) realizaram análise fenotípica e genotípica de 3 gerações de uma família com Osteogênese Imperfeita. Examinados 36 membros, foram diagnosticados 15 com DGI. Análise de mutação no gene COL1A1 identificou uma mutação no exon 32 que leva à substituição de G -T e alteração do códon de glicina para cisteína. Fatores clínicos relatados em associação com essa mutação incluem hiperextensibilidade nas articulações, dores articulares e aumento da propensão a fraturas com traumas moderados. Este é o primeiro relato de dor associada a articulação com mutação em COL1A1 e DGI. O estudo ilustra a importância da avaliação genética de famílias com DGI. Da mesma maneira que formas leves de OI são de difícil diagnóstico, formas leves de Dentinogênese Imperfeita podem ser ignoradas, levando a uma subestimação de sua frequência. Dentes com aparência normal, sem alteração de cor, podem apresentar alterações ultra-estruturais, moleculares e bioquímicas e tem sido sugerido que se deve evitar a exclusão da Dentinogênese Imperfeita com base somente em critérios clínicos e radiográficos (LUKINMAA *et al.*, 1987; LEVIN *et al.*, 1980; WALTIMO *et al.*, 1996; KANTAPUTRA, 2001; MALMGREN E NORGREN, 2002).

Descrita inicialmente como dentina opalescente, a Dentinogênese Imperfeita tipo II (OMIM 125490) tem incidência de 1:8000 indivíduos. Clinicamente suas características dentais são semelhantes às encontradas na Dentinogênese Imperfeita tipo I, porém seus indivíduos não apresentam alterações ósseas. Clinicamente, os dentes apresentam uma coloração opalescente variando de acinzentado, amarelo a marrom. A cor dos dentes é

muito variável, tanto no mesmo indivíduo como entre diferentes indivíduos, e também entre as dentições de diferentes indivíduos. Todos os dentes de ambas as dentições são afetados, sendo a dentição decídua mais severamente afetada que a permanente, que apresenta os molares mais bem formados. O dente tende a sofrer rápida atrição. O processo alveolar pode apresentar fibrose e hiperplasia óssea devido à atrição. Radiograficamente os dentes possuem constrição cervical acentuada, gerando coroas com aparência bulbosa e as raízes podem ser menores e afiladas. Câmara pulpar e canal radicular podem apresentar obliterações devido à constante deposição dentinária. As manifestações clínicas podem variar em um mesmo paciente e numa mesma família, sendo observados dentes com obliteração total da polpa e outros com aparência normal da dentina (SHIELDS *et al.*, 1973; WITKOP, 1975; WALTIMO *et al.*, 1996).

O principal componente inorgânico da dentina com DGI II são os cristais de apatitas carbonatadas com organização cristalina alterada. A fase inorgânica da dentina em microscopia eletrônica possui cristais com tamanho normal, porém são menos numerosos. O conteúdo mineral se apresenta alterado com reduzida quantidade de Ca e P e significativamente menos Mg. Em estudo por microscopia eletrônica de transmissão, as fibras colágenas se apresentam não mineralizadas ou parcialmente mineralizadas, com a presença de espaços entre os cristais (KEREBEL *et al.*, 1981). O uso de aparelhos de alta resolução como o “*synchrotron radiation computer tomography*” (SRCT), que quantifica a densidade e distribuição mineral na dentina, e o “*small angle x-ray scattering*” (SAXS), que determina a forma, espessura, função e localização dos cristais na dentina, demonstrou um decréscimo de 33% de minerais na Dentinogênese Imperfeita tipo II quando comparada com a dentina normal. Esses achados e descrições das alterações microestruturais são sugestivos e confirmam a hipótese de mineralização intrafibrilar inibida na DGI II (KINNEY *et*

al., 2001). Foram realizadas medidas da dureza e modulação da dentina normal e com Dentinogênese Imperfeita tipo II, utilizado-se o microscópio de força atômica, através de nanoindentação. Os resultados demonstraram que a região de maior concentração mineral da dentina alterada não obteve correlação com o aumento do módulo de indentação. A importância da mineralização intrafibrilar parece ter sido subestimada pelos modelos micromecânicos. Foi demonstrado que, quando a mineralização intrafibrilar está ausente, a esperada relação linear entre concentração mineral e o módulo Young ou dureza não ocorre (KINNEY *et al.*, 2003).

A Dentinogênese Imperfeita tipo III (OMIM 125500) apresenta os dentes decíduos e permanentes afetados por características clínicas que variam das encontradas na DGI I e na DGI II. São distinguíveis pelo fato particular de dentes decíduos apresentarem exposições pulpares e aparência radiográfica de dentes em concha, achado nunca descrito na Dentinogênese Imperfeita tipo II. A câmara pulpar e os canais radiculares possuem tamanho normal ou alargado, podendo apresentar-se pouco mineralizados. Os dentes referidos como dentes em concha apresentam limitada mineralização após a formação da dentina do manto e são descritos defeitos pontuais de esmalte (WITKOP *et al.*, 1966; SHIELDS *et al.*, 1973). Posteriormente, WITKOP *et al.*, em 1989, questionam a dificuldade no diagnóstico diferencial em adultos com DI III e DI II, já que as alterações que distinguem a DGI tipo III somente estão presentes na dentição decídua.

Alterações dentinárias relacionadas a várias síndromes como Ehlers-Danlos (OMIN 130010), Goldblatt (OMIN 184260), Schimke immuno-osseous dysplasia (OMIN 242900), dentre outras, têm sido relatadas com similaridades clínicas e radiográficas às condições observadas na DGI tipo II. Estudos bioquímicos e histológicos de dentes afetados são

necessários para uma melhor compreensão dos defeitos dentinários associados a essas síndromes (KANTAPUTRA, 2001).

Localização Cromossômica da DGI II

A Displasia Dentinária tipo II, a Dentinogênese Imperfeita tipo II e a Dentinogênese Imperfeita tipo III não estão associadas às mutações do colágeno. Estudos iniciais por análise de ligação localizam a DGI tipo II ligada ao locus Gc (grupo específico de proteínas ligadas à vitamina D) do cromossomo 4q na região 4q13-21 e 4q21 (BALL *et al.*, 1982) e do gene IP-10 interferon-inducible cytokine (CRALL *et al.*, 1992). Análise de segregação de duas famílias com Dentinogênese Imperfeita tipo II permitiram mapear o locus da DGI tipo II em intervalo de 6.6cM, definido pelos marcadores D4S2691-D4S2692 (CROSBY *et al.*, 1995). Essa região crítica foi refinada em intervalo de 2cM na região definida pelos marcadores GATA62A11- D4S1563 (APLIN *et al.*, 1999). A localização cromossômica do gene da Dentinogênese Imperfeita tipo III foi definida a uma distância similar (12cM) à encontrada para a Dentinogênese Imperfeita tipo II do locus Gc do cromossomo 4q (BOUGHMAN *et al.*, 1986). A Displasia Dentinária tipo II foi inicialmente mapeada no cromossomo humano 4q21 e identificada sua ligação com a região 14.1cM, definida pelos marcadores SPP1 e D4S2691, região esta que se sobrepõe ao locus da Dentinogênese Imperfeita tipo II e tipo III (Fig 3) (DEAN *et al.*, 1997). Através de análise de mutações do gene DSPP em uma família com DD tipo II, foi sugerido que a DD tipo II seria uma alteração alélica à DGI tipo II (RAJPAR *et al.*, 2002). MACDOUGALL, 2003, sugere que as três doenças sejam alélicas, causadas por diferentes mutações no mesmo gene ou causadas por genes separados que estão intimamente ligados (Fig 2). Existem controvérsias quanto a definir se a DGI II e a DGI III são realmente variações alélicas (DONG *et al.*, 2005) ou se

essas duas entidades não existem separadamente (KIM *et al.*, 2005).

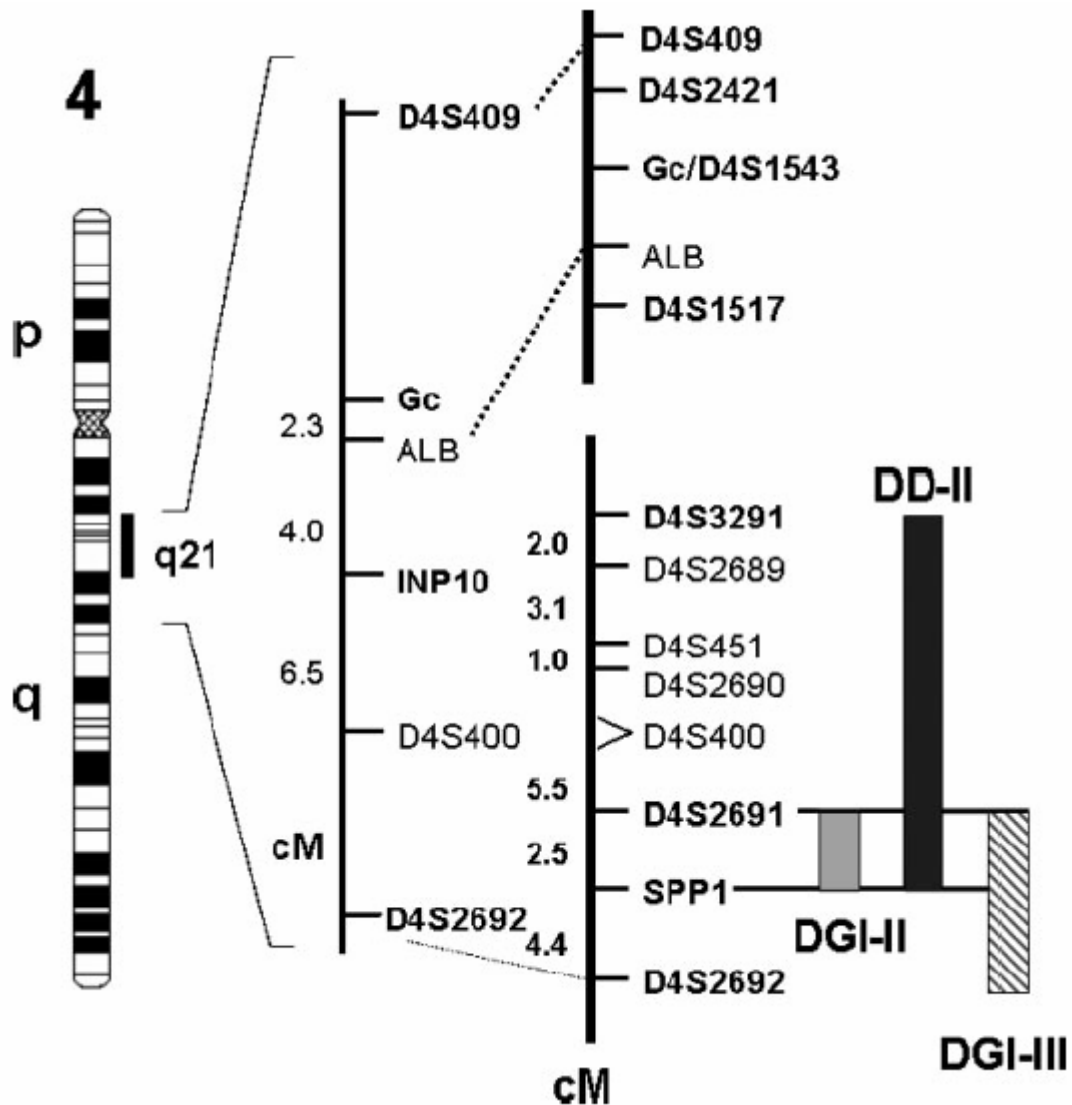


Fig 2. Localização no cromossomo 4 das alterações de desenvolvimento dentário. Diagrama esquemático relacionando os mapas citogenéticos e os estudos de ligação no cromossomo com os lócus sobrepostos das alterações dentárias estruturais autossômicas dominantes: amelogênese imperfeita (AI), DGI II e III, e DD II. A região entre os marcadores D4S2691 e SPP1 contém um grupo de genes do osso e da dentina e foi ampliada para demonstrar a localização e as distâncias entre os vários genes da matriz do osso e da dentina. **Fonte:** MACDOUGALL, M.; DONG, J.; ACEVEDO, A. C. **Molecular basis of human dentin diseases.** Am J Med Genet A. v. 140A, n. 23, p. 2536-2546, 2006.

Mutações Associadas a Alterações Dentinárias

As proteínas SIBLINGS da matriz dentinária foram, inicialmente, candidatas à etiopatogenia das alterações dentinárias, devido a sua localização em região crítica no cromossomo 4q sobreposta ao locus da DD II, DGI II e DGI III (BUTLER *et al.*, 2003; FISHER *et al.*, 2003). Atualmente, somente mutações no gene DSPP foram identificadas em alterações dentinárias não associadas à Osteogênese Imperfeita. Doze mutações foram identificadas até o momento, causando a DGI II com ou sem perda de audição (XIAO *et al.*, 2001; ZHANG *et al.*, 2001; MALMGREN *et al.*, 2004; KIM *et al.*, 2005; SONG *et al.*, 2006; HOLAPPA *et al.*, 2006), DD II (RAJPAR *et al.*, 2002) e DGI III (DONG *et al.*, 2005) (Quadro 1).

QUADRO 1: Mutações identificadas no gene DSPP em Famílias com Dentinogênese Imperfeita e Displasia Dentinária.

Raças/Países	cDNA (NM_014208)	Aminoácidos	Seqüências	Exon/Intron	Fenótipo	Referências
Mutação de sentido trocado						
	16 T>G	Tyr 6 Asp	TAT>GAT	Exon 2	DD-II	Rajpar et al., 2002
Chinesa/China	49 C>A	Pro 17 Thr	CCA>ACA	Exon 2	DGI-II+ perda de audição	Xiao et al., 2001
América Central /Suécia	44 C>T	Ala 15Val	GCC>GTC	Exon 2	DGI-II	Malmgren et al., 2004
Chinesa/China	52 G>T	Val 18 Phe	GTT>TTT	Exon 3	DGI-II+ perda de audição	Xiao et al., 2001
Caucasiana/EUA	52 G>T	Val 18 Phe	GTT>TTT	Exon 3	DGI-II	Kim et al., 2005
Coreana/Coréia	52 G>T	Val 18 Phe	GTT>TTT	Exon 3	DGI-III	Kim et al., 2005
Finlandesa	52 G>T	Val 18 Phe	GTT>TTT	Exon 3	DGI-II	Holappa et al., 2006
Caucasiana/Suécia	202 A>T	Arg 68 Trp	AGG>TGG	Exon 4	DGI-II	Malmgren et al., 2004
Não relatada	52 G>T	Val 18 Phe	GTT>TTT	Exon 2	DGI-II+ perda de audição	Song et al., 2006
Mutação sem sentido						
Chinesa/China	133 C>T	Gln 45 stop	CAG>TAG	Exon 3	DGI-II	Zhang et al., 2001
Não relatada	133 C>T	Gln 45 stop	?	Exon 2	DGI-II	Song et al., 2006
“Splicing Site” Mutação						
Chinesa/China	IVS 3+1	?	TACAGg/a	Intron 3+1	DGI-II	Xiao et al., 2001
Coreana/Coréia	IVS 2-3	?	cag>gag	Intron 2 -3	DGI-II, um afetado com perda suave de audição	Kim et al., 2004
Finlandesa	IVS 2-3	?	?	Exon 3	DGI-II	Holappa et al., 2006
Deleção/Inserção						
Brandywine isolado/EUA	3595 ins18bp 3479del36bp	Truncation	Ins 18bp Del 36 bp	Exon 5	DGI-III	Dong et al., 2005

Fonte: Macdougall, M.; Dong, J.; Acevedo, A.C. **Molecular basis of human dentin diseases.** Am J Med Genet A. v. 140A, n.23, p.2536-2546, 2006.*Adaptado por Laura Jordão Silveira dos Santos em 2006.

Xiao *et al.* (2001) foram os primeiros a identificar, por análise de ligação, três mutações específicas no gene DSPP responsáveis por manifestações clínicas de DGI II em pacientes com e sem perda auditiva sensoneural de alta frequência (DFNA39). Na família que apresentava somente a DGI II sem perda de audição, foi detectada troca de G->A no intron 3, mutação que resulta em pular o exon 3. Nas duas outras famílias com DGI II e DNFA39 foram encontradas duas mutações nos exons 2 e 3. Respectivamente c.49C->A e c.G52->T causam uma mutação de sentido trocado em dois aminoácidos residuais adjacentes Pro17Thr e Val18 Phe.

Zhang *et al.* (2001) identificaram uma mutação sem sentido, devido à troca de c.133C-> por T no exon 3, criando um códon finalizador no gene DSPP, em uma família chinesa com Dentinogênese Imperfeita tipo II. Essa mutação impede a tradução de grande parte da DSP e inteiramente a DPP.

Estudo com abordagem fenotípica e genotípica de duas famílias, uma de origem sueca e outra da América Central, ambas sem perda de audição, identificou duas mutações distintas do tipo de sentido trocado, no gene DSPP. Na família sueca, a mutação na porção DSP do gene DSPP no exon 4 resultou na substituição de Arg68Trp. A segunda mutação identificada em membros da família da América Central envolve o último resíduo de sinal peptídico no exon 2 e resultou na substituição de Ala15Val (MALMGREN *et al.*, 2004).

No mesmo ano, foi identificada uma nova mutação no intron 2 do gene DSPP, em família com diagnóstico de DGI II. Essa mutação promove alteração na seqüência CAG para GAG, possivelmente afetando pontos importantes para o “*splicing*” e levando à retenção do intron 2 (KIM *et al.*, 2004).

KIM *et al.* (2005) identificaram uma mesma mutação em duas famílias distintas, uma de origem asiática e outra caucasiana, (c.52G->T, Val18Phe) no primeiro nucleotídeo do exon 3 do gene DSPP, mudando o códon 18 de valina para fenilalanina. Essa mutação já havia sido previamente reportada como causa da DGI II em uma família chinesa (Xiao *et al.*, 2001). Esses achados sugerem que este sítio de mutação representa um “*hot spot*”, local de alta incidência de mutação no gene DSPP. Essas famílias apresentam fenótipo associado tanto à DGI II quanto à DGI III. Os autores sugerem que o achado de uma única mutação que resulta em DGI II e DGI III são variações fenotípicas de uma mesma patologia e não entidades separadas.

Em 2005, em uma família com DGI III foi identificada uma rara mutação no exon 5 do gene DSPP. A mutação gera deleção de 36 pb que resulta na deleção de uma seqüência de 12 códons (SDSSDSSDSSDS 1160_1171del), causando um encurtamento de 16 segmentos repetitivos de (DSS) para 14 (DSS) perto da região carboxilo terminal (COOH). Ainda foi identificada a inserção de 18 pb que representa uma duplicação, causando a inserção de seis aminoácidos (SDSSDS1198_1199ins) entre os aminoácidos 1198 e 1199. O resultado dessa mutação composta é o encurtamento do domínio DPP perto da região carboxilo terminal por seis aminoácidos sem a criação de nenhum novo sítio de restrição. Associada à DGI III, a mutação identificada envolve uma seqüência altamente repetitiva de DNA. O segmento de 18 pb que foi duplicado foi encontrado dez vezes dentro do domínio da DPP. Esta e outras seqüências altamente repetidas devem possuir importante função durante a evolução do gene, duplicação e diversificação em genes do osso e da dentina da família das proteínas SIBLINGs (DONG *et al.*, 2005).

Mais recentemente, foram identificadas duas mutações diferentes em estudo com

sete famílias de origem finlandesa com DGI II (HOLAPPA *et al.*, 2006). Uma das mutações já havia sido relatada previamente por outros autores (XIAO *et al.*, 2001; KIM *et al.*, 2005), que consiste em uma transversão no exon 3 que altera o códon da Val por Phe (g.1197G>T) e também foi relatada em uma das famílias deste estudo. Nas outras seis famílias, foi identificada uma nova mutação no exon 3, g.1194C>A (IVS2-3). Tem sido proposto que a DGI deve ser causada por alterações no “*splicing*” normal (HOLAPPA *et al.*, 2006).

Por último, estudo ultra-estrutural das alterações dentárias e análise de mutação em duas famílias com DGI II identificaram duas novas mutações (c.133C→T) e (c.52G →T), ambas no exon 2 do gene DSPP nas duas famílias e relatou características fenotípicas da DGI II em dentes apenas da família que apresentava a mutação (c.133C→T). Foi sugerido que a mesma mutação no gene DSPP pode ocorrer em várias famílias que apresentam diferentes características fenotípicas. Os resultados propõem que as duas novas mutações identificadas devem ser um “*hot spot*”, local de alta incidência de mutação no gene DSPP (SONG *et al.*, 2006).

Tratamento Odontológico da Dentinogênese Imperfeita

Diversos relatos de caso têm ressaltado as dificuldades encontradas em tratar pacientes com DG II. O tratamento endodôntico se torna inviável após obliteração dos condutos, a endodontia profilática é considerada como abordagem preventiva para dentes estratégicos que irão requerer restaurações futuras. Ainda, deve-se considerar que as coroas clínicas são curtas, não oferecendo adequada retenção, e a proporção coroa raiz é desfavorável. Opções de tratamento devem proteger a dentina remanescente, recuperar a dimensão vertical perdida e restabelecer função, estética e fonética (PETTIETTE *et al.*,

1998; HENKE *et al.*, 1999). Diagnóstico e tratamento precoce são recomendados para prevenir ou interceder na deterioração dos dentes, na oclusão e promover estética. O acompanhamento a longo prazo é necessário para intervir em complicações e ajustar o tratamento às mudanças da dentição e oclusão (MALMGREN *et al.*, 1988; SAPIR *et al.*, 2001).

OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL

Caracterizar o fenótipo de três famílias com Dentinogênese Imperfeita tipo II atendidas na Clínica de Anomalias Dentárias do Hospital Universitário de Brasília (HUB), da Universidade de Brasília (UnB).

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1) Determinar o modo de herança e descrever as características clínicas e radiográficas dentárias de três famílias com diagnóstico de Dentinogênese Imperfeita tipo II atendidas na Clínica de Anomalias Dentárias do Hospital Universitário de Brasília (HUB)/UnB.

2) Descrever as características morfológicas da dentina de dentes decíduos esfoliados ou dentes decíduos ou permanentes com indicação para extração, por meio de cortes por desgaste.

METODOLOGIA

O presente estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), Ministério da Saúde, em 21 de novembro de 2001, parecer 1440/2001, registro 3120 (Anexo 1).

Pacientes

Foram estudadas três famílias, num total de 28 pacientes examinados, de ambos os sexos, com idades compreendidas entre 1 e 64 anos. As famílias procuraram o serviço de atendimento odontológico da Clínica de Anomalias Dentárias do Hospital Universitário de Brasília (HUB), da Universidade de Brasília (UnB) e foram identificadas como família 1, 2 e 3.

Os pacientes, após a assinatura de consentimento livre e esclarecido (Anexo 2), receberam atendimento médico e odontológico a fim de definir o modo de herança familiar, excluir alterações ósseas e diagnosticar e caracterizar as alterações de desenvolvimento dentário presentes. Todos os indivíduos que participaram do estudo receberam tratamento odontológico, manutenção preventiva e serão acompanhados periodicamente na Clínica de Anomalias Dentárias no HUB/UnB.

Caracterização fenotípica

A caracterização fenotípica das três famílias estudadas foi baseada nos resultados

dos exames clínicos médicos e odontológicos, exames odontológicos complementares, análise morfológica de dentes, decíduos esfoliados ou permanentes com indicação para extração, por microscopia ótica. Os achados foram registrados na ficha de cada paciente da Clínica de Anomalias Dentárias do HUB (Anexo 3).

Exame Clínico Geral

Todos os indivíduos participantes do estudo foram submetidos a avaliação médica no ambulatório de Endocrinologia do Hospital Universitário de Brasília (HUB), com a finalidade de excluir o diagnóstico de Osteogênese Imperfeita. A perda progressiva de audição não foi avaliada no exame médico.

Heredograma

O heredograma e a determinação do modo de herança foram realizados com base na história familiar. A consangüinidade entre cônjuges, assim como a existência de familiares com as mesmas alterações, foi questionada. Os familiares residentes em Brasília foram examinados. Aqueles afetados e não residentes em Brasília tiveram suas condições de saúde geral e a aparência de seus dentes descritas pelos seus familiares.

Exame Clínico Extrabucal e Intrabucal

Foi realizada anamnese para investigação da história médica e odontológica pregressa e atual. A anamnese incluía pesquisa sobre ingestão de flúor durante a infância, procurando identificar quando ocorreu, com qual frequência e intensidade.

O exame clínico extrabucal foi realizado em cadeira odontológica. Foram avaliados por inspeção visual e palpação a Articulação Têmporo-Mandibular (ATM), a pele, o perfil, a simetria facial, a existência de alterações visíveis como edemas, coloração da esclerótica e a presença ou não de linfonodos comprometidos.

O exame clínico intrabucal incluiu inspeção visual dos tecidos moles bucais, como mucosa bucal, lábios, língua e glândulas salivares. O exame dentário foi realizado após profilaxia prévia dos dentes com dentifrício, secagem e isolamento relativo com roletes de algodão. Foram avaliadas sob luz artificial as seguintes características dentárias: alteração de cor e forma da coroa dentária, número de dentes, defeitos de desenvolvimento do esmalte, cronologia de erupção, presença de maloclusões de acordo com a classificação de ANGLE (1899). As atrições presentes nos dentes foram observadas e registradas. Presença de alterações como manchas brancas ativas e inativas, lesões cavitadas de cárie, lesões periapicais e mobilidade dentária também foram avaliadas.

Exames Complementares

As condições intrabucais, além do registro em ficha, foram fotografadas por câmera digital Canon EOS REBEL 300D. Foram realizadas cinco tomadas fotográficas com uso de afastadores bucais e espelhos nas posições frontal, lateral direita, lateral esquerda, oclusal superior e oclusal inferior.

O estudo radiográfico incluiu avaliação do desenvolvimento dentário, morfologia dentária, cronologia de erupção e alterações patológicas presentes a partir de radiografias panorâmicas realizadas em aparelho *Rotograph Plus*® – *Villa Medical System* – Itália. As

radiografias periapicais foram executadas segundo as necessidades individuais e realizadas por aparelho *Spectro 70 Kv 10 mA* – Dabi Atlante – Brasil.

Modelos de estudo foram executados segundo necessidades individuais para auxiliar no tratamento odontológico e para o registro da situação de desgaste dentário do paciente.

Morfologia Dentária

Vinte e um dentes decíduos esfoliados e permanentes com indicação de extração, de 7 pacientes das famílias 1 e 2, foram coletados. Não foram analisados dentes da família 3, devido à não disponibilidade dos mesmos. Os dentes foram fixados em formaldeído a 10% tamponado ou álcool 70%, por um período mínimo de 48 horas. Todos os dentes foram fotografados por câmera Canon EOS REBEL 300D para registro de suas características macroscópicas por fotografias digitais. Foram realizadas fotografias das faces distal, mesial, proximal esquerda e direita e oclusal de todos os dentes. Posteriormente, os dentes foram seccionados, em corte longitudinal ou transversal, com disco diamantado sob refrigeração de água. Fotografias das metades dos dentes também foram realizadas após o corte.

Microscopia Ótica dos Cortes por Desgaste

Vinte e um dentes de 7 indivíduos das famílias 1 e 2 foram submetidos a desgaste manual em lixas de granulações decrescentes até atingirem a espessura aproximada de 100 μ m. Os dentes foram lavados em água corrente e montados em lâmina cobertos com lamínula com uso de Entellan (Merck). Posteriormente, os dentes foram observados e fotografados em microscópio ótico por luz transmitida Zeiss Axioskop com sistema fotográfico MC 80.

RESULTADOS

Caracterização Fenotípica

As três famílias estudadas são brasileiras e originárias da cidade de Correntina ou da pequena cidade de Santa Maria da Vitória, próxima a Correntina, no Estado da Bahia (Fig 3).

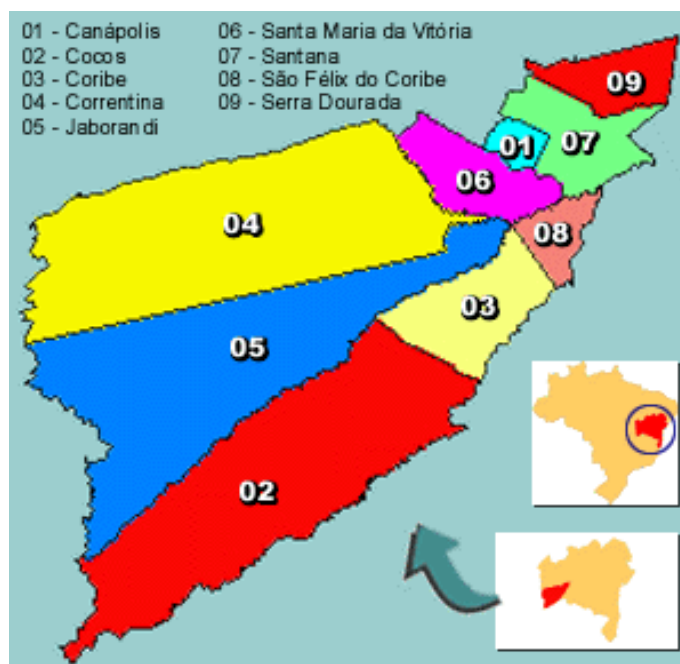


Fig 3. Localização geográfica da região de origem das famílias estudadas. **Fonte:** http://pt.wikipedia.org/wiki/Imagem:Bahia_Municip_Correntina.svg

Foram examinados na Clínica de Anomalias Dentárias do HUB 28 pacientes das 3 famílias estudadas. Destes, 13 eram crianças e 15 adultos, de ambos os sexos, com idades compreendidas entre 1 e 64 anos. O estudo morfológico foi realizado em 21 dentes de 7 indivíduos, sendo 4 indivíduos da família 1, que doaram 15 dentes, e 3 indivíduos da família 2, que doaram 6 dentes. A família 3 não participou da análise morfológica (Quadro 2).

QUADRO 2. Origem e descrição de Famílias com DGI II atendidas no HUB.

	Origem	Gerações descritas	Indivíduos examinados pela Odontologia	Indivíduos examinados afetados	Indivíduos examinados não afetados
família 1	Santa Maria da Vitória (BA)	4	11	9	2
família 2	Correntina (BA)	3	15	10	5
família 3	Correntina (BA)	3	2	2	0

Nenhum caso de casamento consanguíneo foi relatado pelas famílias estudadas. O padrão de herança autossômica dominante foi demonstrado nas três famílias, baseando-se nas informações obtidas pelos questionários e nos exames clínicos geral e bucal (Quadro 3).

QUADRO 3. Descrição dos dentes coletados para exame morfológico.

	Dentes decíduos	Dentes permanentes	Restos radiculares de dentes permanentes	Número de indivíduos doadores dos dentes
família 1	3	2	10	4
família 2	4	-	2	3

Exame Clínico Geral

Foram examinados no ambulatório de Endocrinologia do Hospital Universitário de Brasília (HUB) 21 indivíduos, sendo 4 não afetados por Dentinogênese Imperfeita tipo II e 17 afetados. Na família 1, seis indivíduos fizeram o exame médico, na família 2 treze indivíduos passaram pelo exame e na família 3 foram examinados dois indivíduos, sendo que os demais familiares não residiam em Brasília.

O exame médico de todos os indivíduos examinados excluiu a possibilidade de comprometimento ósseo associado à Dentinogênese Imperfeita tipo I.

Heredograma, Exames Odontológicos e Estudo Morfológico

A descrição de cada família com a determinação do modo de herança e os resultados do exame odontológico e da análise morfológica serão descritos a seguir.

Família 1

Paciente do sexo feminino com 4 anos de idade foi encaminhada para a Clínica de Anomalias Dentárias do HUB devido à presença de alteração na cor dos dentes. A mãe da paciente apresentava alterações semelhantes, o que sugeriu um modo de herança autossômico dominante (Fig 4). A mãe relatou a presença de alterações semelhantes em outros familiares, descrevendo essas alterações como dentes avermelhados e fracos.

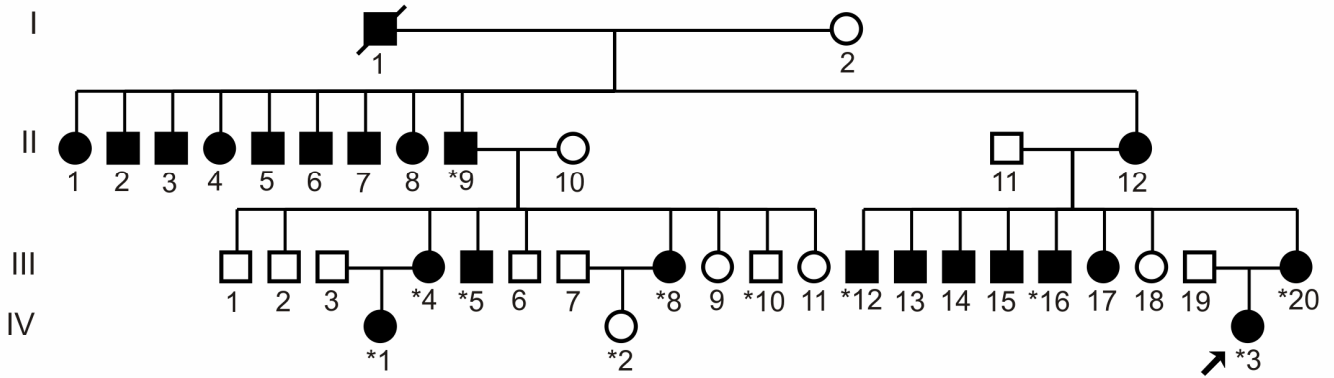


Fig 4. Heredograma da família 1
* indivíduos examinados

Onze familiares de três gerações foram examinados, 3 crianças e 8 adultos. Destes, nove (2 crianças e 7 adultos) apresentaram características clínicas e radiográficas compatíveis com Dentinogênese Imperfeita tipo II, segundo a classificação de SHIELDS *et al.*, 1973. As alterações variaram entre os familiares e os resultados dos exames clínicos e radiográficos estão resumidos no Quadro 4.

QUADRO 4. Características clínicas e radiográficas das alterações dentárias da família 1

Tipo de Dentição Paciente Idade Sexo	Dd IV 1 05 F	Dd IV 2 03 F	Dd IV 3 04 F	Dp III 4 27 F	Dp III 5 26 M	Dp III 8 23 F	Dp III 10 20 M	Dp III 12 28 M	Dp III 16 22 M	Dp III 20 29 F	Dp II 9 58 M
Caract. Fenotípica											
Caract. Dentais											
Agenesia	-	-	-	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Alteração de forma	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cor alterada para DGI-II	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+
Opacidades difusas esmalte	+	-	+	-	-	-	+	-	-	+	-
Opacidades restritas esmalte	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipoplasias	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Desprendimento do esmalte	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Atrição até 1/3 incisal	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+
Atrição até 1/3 médio	+	-	+	+	-	+	-	+	-	-	-
Atrição até 1/3 cervical	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Mancha branca ativa	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-
Mancha branca inativa	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-
Lesão de cárie	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-
Exodontias	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
Caract. Radiográficas											
Forma radicular alterada	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+
Coroas bulbosas	+	-	+	-	+	+	-	+	+	-	-
Conduto e câmara estreitados ou obliterados	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+
Lesões periapicais associadas a patologia dental	-	-	-	+	+	+	-	-	+	-	-
Lesões periapicais não associadas a patologia dental	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+
Nódulo/calcificações pulpares	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-

(+) característica presente; (-) característica ausente; (NA) característica não se aplica; (Dd) dentição decídua; (Dp) dentição permanente; (F) feminino; (M) masculino

A história médica do caso índice IV3 relatou dores esporádicas nas pernas sem causa aparente. O exame clínico extrabucal não revelou alterações e intrabucalmente foi observada a presença de dentição decídua completa. Todos os dentes decíduos apresentavam cor com aparência acastanhada e presença de opacidades difusas nas faces vestibulares, à exceção dos incisivos centrais inferiores, que somente apresentavam alteração de cor. Lesões de manchas brancas ativas foram observadas na região cervical

de dentes anteriores e posteriores (Prancha I, Fig A). Foi evidenciada atrição na região incisal dos laterais superiores e centrais e laterais inferiores. Os caninos superiores e inferiores apresentavam desgastes na ponta de cúspide, assim como o primeiro molar superior esquerdo e o segundo molar inferior esquerdo. Os centrais superiores possuíam desgastes envolvendo o terço médio do dente e, no primeiro molar inferior esquerdo, foi observada atrição até o terço cervical na região distal do dente (Prancha I, Fig B e C).

As alterações de uma prima (IV I) foram semelhantes clinicamente ao caso índice, à exceção do desprendimento do esmalte em vários dentes e o desgaste por atrição, que foi acentuado, envolvendo, além da região incisal, os terços médios e cervicais em vários dentes (Prancha I, Fig D - F).

A caracterização detalhada das dentições permanentes foi dificultada nos familiares afetados por possuírem ausências dentárias importantes e restaurações extensas. Nos dentes permanentes presentes foram observadas alterações de cor que variavam do cinza ao marrom (Prancha II). Opacidades difusas foram observadas apenas em um dente da mãe do caso índice (III 20) (Prancha II, Fig A). O desgaste dentário por atrição na dentição permanente comprometeu a região incisal dos dentes de todos os afetados, sendo que nos indivíduos III4, III8 e III16 os desgastes também comprometeram o terço médio do dente (Prancha II, Fig B). As alterações de cor e atrição não foram uniformes em todos os dentes permanentes, apresentando variações em um mesmo indivíduo e entre os diferentes familiares (Prancha II, Fig C - F). Quando estes achados foram comparados com os da dentição decídua, foi observado que a dentição decídua apresentava alteração de cor e desgastes distribuídos de forma mais uniforme por todos os dentes que a dentição permanente dos indivíduos examinados.

Prancha I

Prancha II

A presença de lesões cavitadas de cárie foi observada em 8 dos 11 examinados, afetados ou não, sendo que em duas crianças afetadas (IV1 e IV3) não foi possível observar lesão de cárie na dentição decídua devido a atrições extensas.

Exame radiográfico do caso índice revelou a presença de todos os germes dos dentes permanentes, exceto dos terceiros molares. Os dentes decíduos e permanentes apresentaram coroas bulbosas, constrição cervical acentuada, raízes afinadas e condutos e câmara pulpar obliterados (Prancha III, Fig A). As características radiográficas encontradas, comuns a todos os indivíduos com dentição decídua e permanente afetados, foram similares às descritas no caso índice, porém estas não estavam presentes uniformemente em todos os dentes de alguns familiares. As câmaras pulpares variaram de estreitas a obliteradas, as raízes totalmente formadas apresentaram alteração de forma afilada e/ou curta, com canais radiculares estreitos ou totalmente obliterados (Prancha III). A constrição cervical que dá a aparência de coroa bulbosa não foi claramente evidenciada nos dentes permanentes de três indivíduos afetados (III4, III20 e II9), como demonstrado no familiar III20 (Prancha III, Fig B). Nódulos pulpares foram encontrados em dois familiares, nos terceiros molares inferiores do indivíduo III20 afetado (Prancha III, Fig B) e no indivíduo III10 não afetado (dado não demonstrado). Lesões apicais foram identificadas em seis familiares afetados, estando associadas a processos de necrose pulpar nos indivíduos III4, III5, III8 e III16, (dado não demonstrado) enquanto nos indivíduos III12 e II9 não foi evidenciada nenhuma associação clínica, nem radiograficamente, das lesões apicais com processos de patologia dental, como demonstrado no indivíduo III12 (Prancha III, Fig C).

Prancha III

Foi realizada a análise morfológica de 3 dentes decíduos, 2 dentes permanentes e 10 restos radiculares de dentes permanentes. O estudo macroscópico do incisivo inferior esquerdo decíduo do indivíduo IV3 revelou alteração de cor, atrição pronunciada da região incisal, obliteração da câmara pulpar e atresia do canal radicular (Prancha IV, Fig A - C). Os cortes por desgaste deste mesmo dente revelaram que o esmalte possuía estrutura aparentemente normal e se apresentava desgastado na região incisal. A junção amelodentinária apresentou características normais, variando de lisa a ondulada. A dentina possuía aparência totalmente alterada, não sendo possível a visualização de túbulos dentinários. Foi visualizada a presença de estrutura com aparência sugestiva de dentina interglobular na região coronária dos decíduos (Prancha IV, Fig D - F).

Os restos radiculares e os dentes permanentes estudados, macroscopicamente, apresentaram características compatíveis às encontradas clinicamente, como alteração de cor, desgaste no esmalte por atrição, raízes afiladas ou encurtadas com câmara pulpar e conduto radicular diminuídos ou obliterados. Dois dentes permanentes, de dois pacientes diferentes (III3 e II9), após secção, apresentaram invasão da câmara pulpar por uma massa de dentina irregular, conforme demonstrado no terceiro molar superior esquerdo do paciente II9 (Prancha V, Fig A - C). Os cortes por desgaste, desse mesmo dente, apresentaram esmalte com estrutura de aparência normal e a junção amelodentinária variava de regiões lisas e/ou onduladas, também com aspecto de normalidade (Prancha V, Fig C e D). Na região coronária foram observadas áreas com dentina de estrutura normal. Nessas áreas, a dentina do manto não possuía alterações e a dentina circumpulpar apresentava túbulos dentinários bem formados, orientados e numerosos (Prancha V, Fig C - F). Na região de câmara pulpar coronária foi visualizada uma invaginação da dentina com aspecto alterado, preenchendo o espaço correspondente ao tecido pulpar (Prancha V, Fig E). Essa dentina

Prancha IV

Prancha V

apresentava menor número de túbulos, mal orientados e não completamente formados, invadindo a câmara pulpar (Prancha V, Fig F). A dentina radicular desses dentes estava alterada em relação à quantidade e estrutura dos túbulos dentinários (Prancha V, Fig G).

Família 2

Paciente do sexo feminino com 6 anos de idade foi encaminhada para a Clínica de Anomalias Dentárias do HUB à procura de tratamento devido à alteração de cor dos seus dentes. A mãe da paciente, assim como sua irmã, também apresentava alterações dentárias semelhantes, o que sugeriu o modo de herança autossômico dominante (Fig 5). Relatos dos demais familiares examinados descreveram as suas características dentais como se os dentes fossem fracos e estragados.

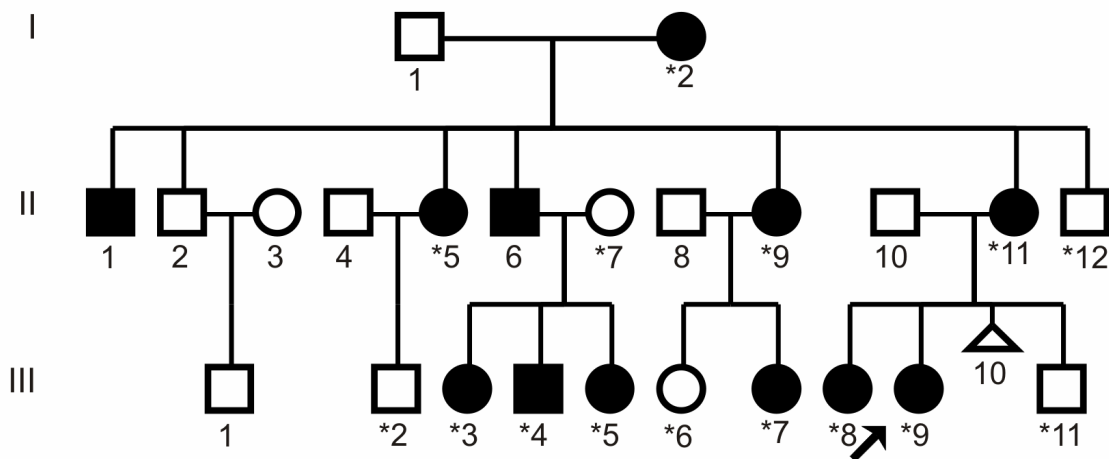


Fig 5. Heredograma família 2

* indivíduos examinados

Quinze familiares foram examinados (9 adultos e 6 crianças). Destes, dez (6 crianças e 4 adultos) apresentaram características clínicas e radiográficas compatíveis com a DGI II, segundo a classificação de SHIELDS *et al.*, 1973. As alterações variaram entre os familiares e os resultados dos exames clínicos e radiográficos estão resumidos no Quadro 5.

QUADRO 5. Características clínicas e radiográficas das alterações dentárias da família 2

Tipo de Dentição Paciente Idade Sexo	Dp III 2 10 M	Dm III 3 05 F	Dd III 4 03 M	Dd III 5 01 F	Dm III 6 07 F	Dd III 7 01 F	Dp III 8 10 F	Dm III 9 06 F	Dd III 11 04 M	Dp II 7 28 F	Dp II 5 33 F	Dp II 9 28 F	Dp II 11 26 F	Dp II 12 23 M
	Caract. fenotípica													
Caract. dentais														
Agenesia	-	-	-	-	+	NA	-	-	-	-	NA	NA	NA	NA
Alteração de forma	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
Cor alterada para DGI-II	-	+	+	+	-	+	+	+	-	-	+	+	+	-
Opacidades difusas	+	+	+	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-
Opacidade restritas	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipoplasias	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Desprendimento do esmalte	-	+	+	+	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-
Atrição até 1/3 incisal	-	+	+	+	-	+	+	+	-	-	+	+	+	-
Atrição até 1/3 médio	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Atrição até 1/3 cervical	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
Mancha branca ativa	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-
Mancha branca inativa	-	-	+	-	+	-	+	-	-	-	-	-	+	-
Lesões de cárie	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
Exodontias	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
Caract. radiográficas														
Forma radicular alterada	-	+	+	NA	-	+	+	+	-	-	+	+	+	-
Coroas bulbosas	-	+	+	NA	-	+	+	+	-	-	-	-	+	-
Conduitos e câmara Estreitados ou obliterados	-	+	+	NA	-	+	+	+	-	-	+	+	+	-
Lesões periapicais associada a patologia dental	-	-	-	NA	-	-	-	-	-	-	+	-	+	+
Lesões periapicais não associadas a patologia dental	-	-	-	NA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nódulo/calcificações pulpares	+	-	-	NA	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Hipercementose	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-

(+) característica presente; (-) característica ausente; (NA) característica não se aplica; (Dd) dentição decidua; (Dp) dentição permanente; (Dm) dentição mista; (F) feminino; (M) masculino

A história médica e o exame clínico extrabucal do caso índice (III9) não revelaram alterações. No exame clínico intrabucal foi constatada dentição mista, com todos os dentes apresentando alteração de cor acastanhada com opacidades difusas em decíduos e permanentes (Prancha VI, Fig A e B). Foi evidenciada atrição nos caninos e laterais decíduos presentes, afetando a região incisal, e, nos molares decíduos, o terço cervical (Prancha VI, Fig B). O lateral inferior direito e os caninos inferiores apresentam alteração de forma (Prancha VI, Fig A e B).

Os indivíduos III4, III5 e III7 apresentaram dentição decídua, com alterações semelhantes às descritas no caso índice. Entretanto, foi observada atrição menos acentuada e opacidade restrita (Prancha VI, Fig C e D). O comprometimento por atrição dos terços médio e cervical somente foi observado no indivíduo III4. O indivíduo III3 possuía dentição mista com alteração de cor acinzentada, os incisivos centrais permanentes superiores apresentaram opacidades lineares na face vestibular e, no incisivo central superior esquerdo, foi visualizada uma protuberância na região do cíngulo (Prancha VI, Fig E e F). A irmã do caso índice (III8) apresentava dentição permanente completa com alteração de cor em todos os dentes, variando do marrom escuro ao cinza. Desgaste por atrição somente foi evidenciado levemente na região incisal dos centrais inferiores, e o canino superior esquerdo possuía hipoplasia puntiforme de esmalte na face vestibular (Prancha VII, Fig A e B).

Todos os familiares adultos afetados sofreram numerosas extrações dentárias, sendo portadores de próteses totais ou parciais extensas, o que dificultou a caracterização da

dentição permanente. O indivíduo I2, que por meio do seu relato foi considerado afetado, era portador de próteses totais superior e inferior. As características dentárias como alteração de cor e desgaste por atrição comprometendo a região do terço incisal estiveram presentes em todos os indivíduos adultos afetados, apresentando variações entre os diferentes membros. As alterações de cor variaram de castanho amarelado, marrom escuro até tons acinzentados (Prancha VII). Em um mesmo indivíduo, como no familiar II5, foi observado que o primeiro pré-molar superior direito possuía alteração de cor mais discreta que os demais dentes (Prancha VII, Fig F). Quando comparados os resultados da dentição permanente com a decídua, a dentição decídua se apresentou afetada de forma mais uniforme em relação à alteração de cor que as dentições permanentes estudadas (Pranchas VI e VII). A presença de lesões cavitadas de cárie foi observada em onze dos quinze indivíduos examinados, afetados ou não (dado não demonstrado). Dentre os três indivíduos que não possuíam lesões cavitadas de cárie, um era afetado (III5) e tinha um ano e os outros dois (III 2 e II12) eram não afetados (dado não demonstrado).

Prancha VI

Prancha VII

O exame radiográfico do caso índice (III9) demonstrou a presença de todos os germes dos permanentes, exceto dos terceiros molares. Os dentes decíduos e permanentes apresentaram constrição cervical acentuada e coroas com forma bulbosa, raízes afinadas e com condutos e câmara pulpar, dos dentes já completamente erupcionados, obliterados (Prancha VIII, Fig A). As características radiográficas encontradas comuns a todos os indivíduos afetados foram semelhantes às descritas no caso índice (Prancha VIII). Essas características, apesar de presentes em todos os indivíduos, não afetam uniformemente todos os dentes. Os indivíduos afetados II5 e II9 não apresentaram claramente o aspecto de constrição cervical com coroas bulbosas, porém os molares estavam ausentes (Prancha VIII, Fig C).

As características radiográficas acima citadas não estavam presentes nos indivíduos não afetados. Alteração de número foi observada no familiar III6, não afetado, que apresentou ausência do germe do segundo pré-molar superior direito. Esse familiar vem a ser irmã do indivíduo III7 afetado, que em exame radiográfico apresentou sugestão de ausência dos germes permanentes de incisivos laterais e pré-molares superiores e pré molares inferiores, porém, devido à idade, esses dados devem ser confirmados em radiografias futuras (dado não demonstrado).

Prancha VIII

Foi realizada análise morfológica de 6 dentes (4 decíduos e 2 restos radiculares de dentes permanentes) de três familiares (III3, III9 e II9). O aspecto macroscópico revelou características compatíveis com as descrições clínicas e radiográficas (Prancha IX, Fig A e Prancha X, Fig A). Os cortes por desgaste revelaram que os dentes decíduos possuem o esmalte com estrutura aparentemente normal. A junção amelodentinária se apresenta ondulada com características de normalidade. A dentina do manto e circumpulpar possuíam aparência alterada com diminuição da quantidade de túbulos e formação irregular dos mesmos e ainda foram visualizadas estruturas sugerindo inclusões celulares e dentina interglobular (Prancha IX, Fig B - F).

Em análise macroscópica, o resto radicular de dente permanente doado pelo indivíduo II9 apresentou, após a secção longitudinal, os canais pulpares totalmente obliterados. Formações com aparência sugestiva de nódulos também foram visualizadas (Prancha X, Fig B). A dentina estava totalmente alterada, nos cortes por desgaste, não sendo possível visualizar qualquer estrutura tubular. Uma formação de dentina desorganizada na região correspondente ao que seria o canal radicular tinha aparência sugestiva de formações nodulares. O conduto radicular se encontrava obliterado (Prancha X, Fig C - F). A Camada Granular de Tomes se apresentou irregular em espessura e granulação com áreas de sua total ausência (dado não demonstrado).

Prancha IX

Prancha X

Família 3

Paciente do sexo masculino com 13 anos foi encaminhado para a Clínica de Anomalias Dentárias queixando-se de desgastes nos dentes. A mãe do paciente também possuía características dentárias semelhantes e relatou a presença das mesmas alterações em outros familiares, descrevendo os dentes como dentes transparentes. Foram descritas três gerações, formadas por 46 indivíduos, sugerindo um modo de herança autossômico dominante (Fig 6).

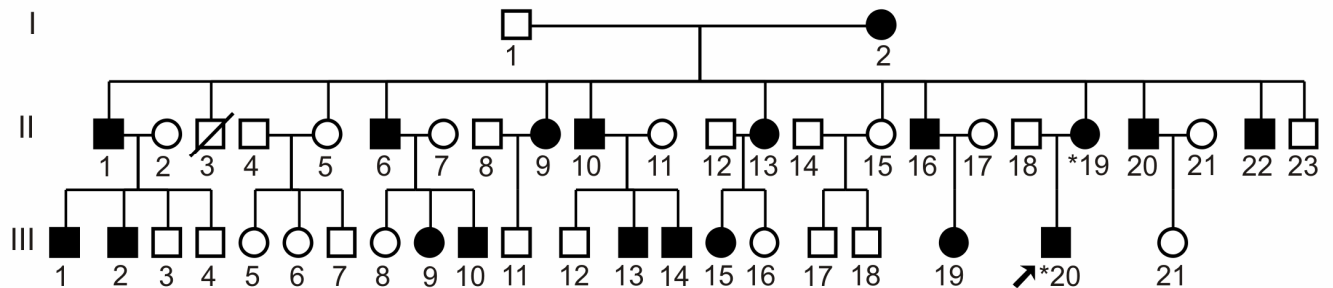


Fig 6. Heredograma família 3.
* indivíduos examinados

Somente foi possível examinar o caso índice III20 e sua mãe II19, que apresentaram características clínicas e radiográficas compatíveis com a DGI II, segundo a classificação de SHIELDS *et al.*, 1973. Os resultados dos exames clínicos e radiográficos estão resumidos no quadro 6.

QUADRO 6. Características clínicas e radiográficas das alterações dentárias da família 3.

	Tipo de Dentição Paciente Idade Sexo	Dp III 20 12 M	Dp II 19 35 F
Caract. fenotípica			
Caract. dentais			
Agenesia		–	NA
Alteração de forma		–	–
Cor alterada para DGI-II		+	+
Opacidades difusas		–	+
Opacidades restritas		–	–
Hipoplasias		–	–
Desprendimento do esmalte		–	–
Atrição até 1/3 incisal		+	+
Atrição até 1/3 médio		–	–
Atrição até 1/3 cervical		–	–
Mancha branca ativa		–	–
Mancha branca inativa		+	+
Lesões de cárie		–	–
Exodontias		–	+
Caract. radiográficas			
Forma radicular alterada		+	+
Coroas bulbosas		+	+
Condutores e câmara estreitados ou obliterados		+	+
Lesões periapicais associadas a patologia dental		–	–
Lesões periapicais não associadas a patologia dental		–	+
Nódulo/calcificações pulpare		–	–
Hipercementose		–	–

(+) característica presente; **(-)** característica ausente; **(NA)** característica não se aplica; **(Dp)** dentição permanente; **(F)** feminino; **(M)** masculino

O caso índice III20 apresentava dentição permanente completa com coloração marrom variando para o cinza. A alteração de cor não afetava de forma uniforme todos os dentes, sendo os pré-molares superiores menos afetados que os demais. Foram evidenciadas opacidades difusas do esmalte (Prancha XI, Fig A e B). O desgaste por atrição estava presente somente nos incisivos centrais e laterais superiores e inferiores, e, nos caninos superiores, levemente na região incisal (Prancha XI, Fig C e D). Nenhum dente estava afetado por lesão cavitada de cárie, sendo que foram identificadas manchas brancas

inativas nas faces vestibulares dos molares inferiores.

A mãe do caso índice II19 possui alteração na cor dos dentes permanentes que são marrons, porém mais amarelados que os dentes do caso índice. Com o desgaste por atrição leve, a região incisal de vários dentes fica afetada. Foram observadas restaurações extensas e ausências dentárias, dificultando a caracterização da dentição permanente (Prancha XI, Fig E e F). As características de alteração de cor e atrição não foram uniformes em um mesmo indivíduo e variaram entre os dois familiares examinados (Prancha XI).

Prancha XI

As características radiográficas comuns entre os dois indivíduos são câmara pulpar e condutos radiculares de estreitos a obliterados, raízes completamente formadas de aspecto afilado, constrição cervical gerando imagem de coroa bulbosa. Essas características não estão presentes de forma a atingirem uniformemente todos os dentes de um mesmo indivíduo, fato observado nos dois membros examinados (Prancha XII, Fig A e B). O membro II19 possui várias lesões apicais na região de incisivos inferiores sem associação a patologia dental (Prancha XII, Fig C e D). Não foram identificados nódulos pulpares nesses indivíduos (Prancha XII).

Prancha XII

DISCUSSÃO

A caracterização fenotípica das alterações dentinárias hereditárias com o estudo do maior número de indivíduos e famílias afetadas é o passo inicial para o seu diagnóstico seguro e um importante fator de orientação para futuras análises de mutações. Uma abordagem ampla das características clínicas gerais e bucais, radiográficas e histopatológicas com atuação de uma equipe multidisciplinar é necessária para uma completa descrição das características fenotípicas, possibilitando correlações entre o fenótipo e o genótipo. O presente estudo procurou realizar a caracterização das manifestações clínicas de três famílias que apresentaram alterações dentinárias hereditárias com a atuação de equipe médica e odontológica. Os dados foram registrados de maneira sistemática, na tentativa de se estabelecer um protocolo de atendimento, uma vez que este é um estudo inicial para futuro acompanhamento longitudinal das famílias relatadas.

O resultado da caracterização fenotípica deste estudo definiu, segundo SHIELDS *et al.*, 1973, as alterações dentinárias autossômicas dominantes descritas como Dentinogênese Imperfeita tipo II. A classificação de SHIELDS é a mais usada atualmente, apesar de ter sido criticada por WITKOP (1989), por não apresentar claro o diagnóstico diferencial entre um adulto com Dentinogênese Imperfeita tipo II e com Dentinogênese Imperfeita tipo III. Desde que esse sistema de classificação foi estabelecido, significativos avanços foram feitos a respeito da etiologia genética das desordens hereditárias dentinárias, ficando a classificação de Shields limitada por considerar somente aspectos clínicos e não contemplar as bases moleculares já conhecidas. KIM *et al.*, em 2005, demonstraram a não correspondência entre os fatores clínicos que distinguem a DGI II da

DGI III e os fatores etiológicos genéticos, sugerindo que essas duas entidades não existem separadamente. Baseados em seus resultados, os autores sugeriram modificações no sistema de classificação a fim de adotar o termo Dentina Opalescente Hereditária ou DGI II para se descrever tanto a DGI II como a DGI III (KIM *et al.*, 2005; SONG *et al.*, 2006). DONG *et al.* em 2005, pela primeira vez, identificaram uma mutação rara no exon 5, porção do gene DSPP que codifica a DPP, mutação esta associada ao fenótipo da DGI III. Desta forma, foi proposto que a DGI III seria uma variação alélica da DGI II. Recentemente foi sugerida uma alteração da classificação de Shields, com a inclusão dos achados moleculares dos diferentes tipos de DGI (BEATTIE *et al.*, 2006), porém os achados moleculares ainda são escassos para estabelecer uma nova classificação. Apesar das discordâncias, a classificação de SHIELDS *et al.*, 1973, continua sendo aceita e a mais utilizada atualmente, até que as devidas adaptações e correções sejam feitas baseando-se em informações sobre as correlações genóticas e fenóticas descritas pelos diversos autores.

A similaridade clínica das características dentárias entre a Dentinogênese Imperfeita tipo I e tipo II é um fator que dificulta o diagnóstico, uma vez que formas leves de Osteogênese Imperfeita podem estar associadas à Dentinogênese Imperfeita e passarem despercebidas levando a erros de diagnóstico, dificultando os estudos moleculares e apontando direções equivocadas (WALTIMO *et al.*, 1996; MAHONEY *et al.*, 2001; PALLOS *et al.*, 2001). O diagnóstico de Dentinogênese Imperfeita pode preceder o de Osteogênese Imperfeita, como relatado em estudo com três famílias finlandesas por WALTIMO *et al.*, em 1996. O mesmo ocorreu na descrição dos achados dentais de dois pacientes de uma família, na Austrália, afetada por Osteogênese Imperfeita e Dentinogênese Imperfeita tipo I, acompanhada por três gerações (MAHONEY *et al.*, 2001). Um dos membros dessa família

australiana somente teve o diagnóstico de Osteogênese Imperfeita após a busca por tratamento dentário. No Brasil, PALLOS *et al.*, em 2001, realizaram a análise genotípica e fenotípica de 3 gerações de uma família e identificaram uma mutação no gene que codifica a cadeia $\alpha 2(I)$, do colágeno tipo I, em uma família brasileira. Nesta família o diagnóstico de DGI precedeu o da OI, tendo sido este o primeiro relato de dor associada à articulação em pacientes com mutação em COL1A1 e DGI. A presença de alterações dentárias se fez importante para o auxílio no diagnóstico da doença e o comprometimento esquelético suave da OI ressaltou a importância da avaliação genética de famílias com DGI.

O exame por equipe médica, a fim de excluir a possibilidade de comprometimento ósseo, é de extrema importância. Pacientes com Dentinogênese Imperfeita devem ser cuidadosamente examinados para possível presença de Osteogênese Imperfeita ou outras alterações sistêmicas que justifiquem sua condição (KANTAPUTRA, 2001). Os resultados dos exames clínicos médicos nos indivíduos das três famílias deste estudo excluíram a possibilidade de alterações ósseas, confirmando o diagnóstico odontológico de Dentinogênese Imperfeita tipo II. Porém, o exame clínico pode não detectar formas leves de OI sem o auxílio da análise bioquímica das cadeias α do colágeno tipo I ou análise de mutações (WENSTRUP *et al.*, 1990; BYERS, 1993).

Durante a caracterização fenotípica, a alteração de cor dentária foi a principal manifestação da DGI II a ser relatada pelos pacientes do presente estudo. A percepção, pelos pacientes, da alteração da cor de seus dentes variou de descrições de dentes avermelhados, pelos indivíduos da família 1, a dentes transparentes, pela mãe do caso índice da família 3. A cor, do ponto de vista físico, é tridimensional, sendo composta por um matiz (que é seu pigmento), pela saturação (a quantidade desse pigmento) e por um valor

(capacidade de reflexão da luz desse pigmento). Apesar de sua característica física, a percepção da cor é uma resposta psicológica a esse fenômeno, onde vários fatores como condições de iluminação, translucência, opacidade, brilho, dispersão da luz, olho humano e cérebro influenciam na percepção da cor dentária. O aspecto psicofísico da cor se traduz pelo fato de a sensibilidade na observação da cor não ser a mesma para todos os indivíduos (VIEIRA *et al.*, 1995; JOINER, 2004). Assim sendo, a percepção da alteração de cor dos dentes relatada pelos indivíduos deste estudo confirmam o aspecto psicofísico da cor de seus dentes, uma vez que eles perceberam a alteração de cor de forma diferente entre eles e diferente também dos profissionais que os atenderam.

A cor dos dentes depende da estrutura do esmalte e da dentina. O esmalte possui a característica de translucidez e reflete a dentina subjacente a ele, portanto o tamanho e a organização dos cristais de hidroxiapatita do esmalte influenciam na sua translucidez, enquanto na dentina a presença de túbulos dentinários influencia na dispersão da luz (TEN BOSCH *et al.*, 1995). Na DGI II, as descrições histológicas de diversos autores, assim como as descrições realizadas pelo presente estudo, demonstraram que o esmalte possui estrutura normal, enquanto a dentina apresentou alteração no número e na morfologia dos túbulos dentinários (SKILLEN, 1937; MALMGREN *et al.*, 1988; RANTA *et al.*, 1993). Dessa forma, pode ser sugerido que a alteração de cor pode estar relacionada às alterações morfológicas descritas nos túbulos dentinários (RUSHTON *et al.*, 1955).

No presente estudo, foi constatado que as alterações de cor variaram, entre as três famílias, do amarelo, passando pelo castanho, pelo marrom escuro, até o cinza. A cor alterada era sempre mais uniforme nos dentes decíduos que nos permanentes. As variações ocorriam entre os indivíduos e em um mesmo indivíduo, nos quais, na maioria das

vezes, se percebia que os dentes anteriores inferiores possuíam alteração de cor mais acentuada que nos demais. O menor conteúdo de minerais do esmalte e da dentina de dentes decíduos, quando comparados com os dentes permanentes, em estudo realizado em dentes sem alterações, assim como a menor espessura do esmalte nos dentes decíduos, pode estar relacionado com a variação de cor observada entre a dentição decídua e permanente (JOHNSEN, 1998). Até o momento, não existem estudos histológicos comparativos entre dentes decíduos e dentes permanentes com DGI II. Baseando-se nos resultados deste estudo, podemos sugerir que essas diferenças sejam, devido às alterações da estrutura dentinária, mais acentuadas nos dentes decíduos, descritos muitas vezes com total ausência de túbulos dentinários, que nos dentes permanentes. Ainda os resultados sugerem, que os diferentes padrões de alteração de cor podem estar relacionados com a suscetibilidade do dente ao desgaste por atrição. Foi observado que os dentes com cor acinzentada possuem menos desgaste por atrição que os dentes com cor acastanhada. Atualmente, se faz necessário o desenvolvimento de uma metodologia a fim de se definir objetivamente os diferentes padrões de cores encontrados na DGI II e demais alterações dentinárias. Desta forma será possível estabelecer, com segurança, correlação entre a cor dos dentes e as demais alterações características da Dentinogênese Imperfeita.

A manifestação clínica de desgaste dentário por atrição foi percebida e relatada pelos indivíduos do estudo como se os dentes fossem fracos. Da mesma forma que a alteração de cor, os desgastes dentários variaram entre os diferentes indivíduos, sendo mais uniformes e acentuados na dentição decídua que na dentição permanente. Em 1937, SKILLEN constatou que em dentes com DGI II a dentina estava abaixo da média de dureza e apresentava baixa absorção aos raios X. Ainda em análises químicas, descreveu a condição de hipocalcificação com muita água e pouco conteúdo inorgânico. A fase

inorgânica de dentes decíduos e permanentes com DGI II foi investigada por microscopia eletrônica, tendo sido relatado que os cristais possuíam tamanho normal, porém eram menos numerosos. O conteúdo mineral se apresentou alterado com reduzida quantidade de Ca, P e Mg, sendo o principal componente inorgânico da dentina as apatitas carbonatadas pobremente cristalizadas (KERBEL *et al.*, 1981). Estudos microestruturais quantificaram a densidade e distribuição mineral na dentina de dentes afetados pela DGI II e determinaram a forma, espessura, função e localização dos cristais na dentina, sugerindo que a mineralização intrafibrilar se encontrava inibida na DGI II. Apesar de terem sido estudados dentes decíduos e permanentes, não foram realizadas comparações de resultados (KINNEY *et al.*, 2001; KINNEY *et al.*, 2003). Portanto, as evidências de hipocalcificação, alterações na mineralização intrafibrilar e reduzidas quantidades de Ca, P e Mg sugerem serem estes os possíveis fatores contribuintes para o desgaste dentário dos pacientes com DGI II. Análises de conteúdo mineral devem ser realizadas em dentes das famílias do presente estudo, a fim de se verificar possíveis alterações e correlações com desgastes.

A observação de que os dentes decíduos são mais afetados que os permanentes tem sido relatada (WITKOP, 1975; MALMGREN *et al.*, 1988), sendo baseada somente em critérios clínicos (MALMGREN *et al.*, 2004). Estudo comparativo entre a dentina de dentes decíduos e permanentes normais revelou valores de microdureza superiores para os dentes permanentes, assim como maior concentração de cálcio e fósforo na dentina intertubular e peritubular de dentes permanentes, sugerindo menor calcificação na dentina de dentes decíduos. Ainda, o fato de os dentes decíduos possuírem menor espessura de esmalte que os permanentes pode ser uma agravante que leve ao desgaste dentário mais acentuado na dentição decídua (JOHNSEN, 1998). A ausência de estudos comparativos da composição da fase inorgânica de dentes decíduos e de dentes permanentes afetados por DGI II

restringe as comparações ao nível clínico e, em alguns casos, a comparação entre as descrições de alterações estruturais dos diversos estudos. No presente estudo as alterações na estrutura da dentina foram observadas de forma mais acentuada nos dentes decíduos, onde muitas vezes foi constatada ausência total de túbulos dentinários, sugerindo que os dentes decíduos poderiam estar mais suscetíveis ao desgaste, situação esta confirmada nas descrições clínicas.

As descrições clínicas das alterações presentes no esmalte de dentes afetados por DGI II se restringem ao fato de o esmalte se soltar da dentina facilitando o desgaste dentário (RUSHTON *et al.*, 1955; WITKOP, 1975; RANTA *et al.*, 1993). Alterações como opacidades e hipoplasias não são relatadas nos estudos de descrição clínica de pacientes com DGI II, sendo somente a hipoplasia de esmalte, referida por poucos, como de baixa frequência na DGI II (BERGMAN *et al.*, 1956; REISKIN *et al.*, 1981). Os resultados clínicos do presente estudo descreveram alterações de esmalte com opacidades difusas em vários indivíduos das três famílias e hipoplasia em apenas um indivíduo da família 2. Porém, não foram identificadas regiões de hipomineralização subsuperficiais nos cortes por desgaste dos dentes deste estudo.

A análise histológica do esmalte de dentes com DGI II no presente estudo descreveu junção amelodentinária (JAD) e o esmalte com estrutura normal. O pequeno número de dentes analisados com esmalte, uma vez que ele é o primeiro tecido a sofrer o desgaste dentário, dificulta a avaliação desse tecido. Os estudos histológicos divergem sobre a condição do esmalte e da JAD na DGI II. O esmalte é descrito com estrutura normal em descrições histopatológicas por diversos autores (SKILLEN, 1937; MALMGREN *et al.*, 1988; RANTA *et al.*, 1993), tendo sido proposto que o desgaste dentário se devia a falhas

mecânicas da dentina alterada e não do esmalte ou da JAD (SUDERLAND E SMITH, 1980). Apesar de, na maioria dos casos, o esmalte possuir aspecto normal, hipoplasias e áreas hipomaturadas foram relatadas com baixa frequência (WITKOP, 1975; REISKIN, 1981). Em estudo por microscopia de varredura, descreveram defeitos lineares no esmalte adjacentes à JAD, que possuía aspecto normal (WRIGHT E GANTT, 1985). Recentemente, a JAD foi descrita apresentando perda de sua aparência estriada, com depressões e concavidades para o esmalte, enquanto o esmalte apresentava-se descontínuo, com arranjo irregular e quebradiço (SONG *et al.*, 2006). Novas investigações sobre o esmalte e a JAD se fazem necessárias diante das divergências encontradas.

As descrições radiográficas dos indivíduos do presente estudo afetados pela DGI II relataram dentes com constrição cervical acentuada evidenciando o aspecto de coroas bulbosas, as raízes possuem aparência afinada, podendo estar encurtadas, e a câmara pulpar e os canais radiculares se apresentam atresiadados ou totalmente obliterados, características estas previamente descritas (SKILLEN, 1937; REISKIN *et al.*, 1981; MALMGREN *et al.*, 1988; RANTA *et al.*, 1993; SONG *et al.*, 2006). A presença de lesões apicais associadas às alterações da DGI II foi relatada neste estudo e também já havia sido descrita (WITKOP, 1975). Porém, a presença de nódulos pulpares identificados radiograficamente e pelos cortes por desgaste, que apresentaram invaginação da dentina comprometendo o espaço da câmara pulpar, e descrições de dentina com aspecto de nódulos, comprometendo a região do canal radicular em dentes permanentes afetados, não é um achado descrito previamente por outros autores. Da mesma maneira, os autores raramente se referem a como ocorre a obliteração da câmara pulpar e condutos radiculares. PINDBORG, em 1947, relatou que a obliteração da polpa se deve a uma contínua deposição de dentina irregular. A hipótese de um mecanismo compensatório dos

odontoblastos que, devido à deposição de uma matriz dentinária anormal, passariam a produzir matriz dentinária em uma média acima do normal, levando à obliteração do espaço pulpar, foi sugerida apesar de não demonstrada (WRIGHT E GANTT, 1985). Nossos resultados sugerem que a obliteração da câmara pulpar e dos canais radiculares deve ocorrer devido a formações nodulares que se expandem continuamente até a completa obliteração do espaço reservado para a polpa. O acompanhamento radiográfico longitudinal dos indivíduos afetados deve ser realizado a fim de confirmar essa hipótese.

As manifestações clínicas e radiográficas da DGI II nos indivíduos afetados das três famílias estudadas foram similares às relatadas em estudos anteriores, como a presença de alteração de cor, desgastes dentários, dentes com constrição cervical acentuada ocasionando coroas com aspecto bulboso, câmaras e condutos pulpares atresiadados e/ou obliterados com raízes curtas e/ou afiladas (RUSHTON *et al.*, 1955; WITKOP, 1975; RANTA *et al.*, 1993; MALMGREN *et al.*, 2004). As descrições histopatológicas deste estudo também foram similares às da literatura. Foram observados esmalte e junção amelodentinária com aspecto de normalidade. A dentina apresentava túbulos dentinários mal formados, tortuosos e em menor quantidade. Foi descrita a presença de dentina interglobular, inclusões celulares e aspectos sugestivos de nódulos pulpares (SKILLEN, 1937; SUDERLAND E SMITH, 1980; MALMGREN *et al.*, 1988; RANTA *et al.*, 1993). No entanto, as características fenotípicas clínicas, radiográficas e histológicas apresentaram variação em um mesmo indivíduo, como se todos os dentes não estivessem afetados da mesma maneira e também variaram quanto ao nível de comprometimento da estrutura dentária entre os diferentes indivíduos. As manifestações da DGI II, quando comparando as três famílias deste estudo, não apresentaram diferentes padrões capazes de distinguirmos as famílias. As numerosas ausências dentárias dificultaram a caracterização fenotípica e as comparações das

alterações entre os indivíduos deste estudo. Variações na morfologia entre os dentes de um mesmo indivíduo afetado por DGI II e entre diferentes pacientes foram descritas por MALMGREN *et al.*, 1988. As variações intrafamiliares das alterações de cor também foram previamente descritas (RAJI *et al.*, 1993). Em estudo com caracterização clínica, histopatológica e investigação genética foram encontradas variações entre indivíduos de duas famílias diferentes, estando uma das famílias mais severamente afetada que a outra (MALMGREN *et al.*, 2004).

A comparação com outros estudos que descreveram características fenotípicas é dificultada pelo fato de as descrições, muitas vezes, não serem completas, com ausência de características clínicas importantes, limitando ou impossibilitando a comparação entre diferentes famílias, assim como os estudos longitudinais dessas alterações, que possuem caráter progressivo. Os nossos resultados procuraram cobrir de forma ampla as características fenotípicas compreendidas na Dentinogênese Imperfeita tipo II, assim como registrá-las de forma sistemática, para o acompanhamento longitudinal dessa patologia nos indivíduos. O acompanhamento dos pacientes é de grande importância, visto que algumas das características – como a perda de estrutura dentária por atrição e a obliteração de câmara e canais radiculares – possuem um caráter progressivo.

O tratamento precoce com abordagem preventiva é ressaltado por diversos autores como a melhor abordagem para os pacientes com DGI II (MALMGREN *et al.*, 1988; RANTA *et al.*, 1993; REISKIN, 1981; SAPIR *et al.*, 2001). As alterações dentárias impõem vários obstáculos ao tratamento odontológico. As obliterações de câmara e condutos pulpaes dificultam ou inviabilizam o tratamento endodôntico (PETTIETTE *et al.*, 1998). A atrição acentuada leva à perda de dimensão vertical e a prejuízos estéticos (REISKIN, 1981). As

restaurações diretas em resina e amálgama geralmente não apresentam bom resultado, sendo, na maioria das vezes, indicada cobertura total dos dentes por coroas (RANTA *et al.*, 1993, SAPIR *et al.*, 2001). Além das próprias dificuldades impostas pelas alterações dentárias, as variações clínicas e morfológicas de expressão da DGI II devem levar a diferentes tipos de tratamento, segundo as necessidades individuais de cada paciente (MALMGREN *et al.*, 1988). No presente estudo foi relatado que a grande maioria dos pacientes afetados possuía seus dentes com restaurações extensas e grande número de perdas dentárias. Podemos supor que estes pacientes não tiveram acesso ao tratamento precoce ou foram submetidos a tratamentos inadequados diante da condição de alteração dentária que possuem. Portanto, a compreensão das alterações dentárias da DGI II e de como essas alterações irão atuar ao longo da vida dos pacientes, assim como a formação de profissionais adequadamente capacitados para o tratamento desses pacientes, é de grande importância para o sucesso do tratamento e para o restabelecimento da função e da estética desses pacientes.

Em 1985, WRIGHT e GRANTT já sugeriam um modelo que explicaria as alterações estruturais e bioquímicas associadas à Dentinogênese Imperfeita tipo II, baseado primariamente em anormalidades das proteínas. Nos anos mais recentes, se tornou claro que fenótipos do tecido conjuntivo podem resultar de anormalidades de vários tipos de moléculas. Como conseqüência, o número de desordens que devem ser consideradas aumentou e foram incluídas centenas de condições definidas clinicamente e molecularmente. Ocorreu assim uma expansão no conceito de doenças hereditárias dos tecidos conjuntivos. Significativos avanços foram feitos sobre o processo de formação da matriz dentinária extracelular e a respeito de todo o processo de biomineralização. Novos conhecimentos foram alcançados pelas ferramentas da genética molecular que

possibilitaram abordagens funcionais por meio de clonagem de proteínas e determinação da estrutura de seus genes e localização cromossômica, ainda análises de mutação relacionam estas proteínas às desordens dentárias. A abordagem por genes candidatos, identificados por sua localização em lócus críticos para as desordens dentárias, é uma ferramenta que ampliou os conhecimentos das bases fisiológicas que guiam os processos patológicos (SAKAI *et al.*, 2002). Perspectivas futuras sugerem que a descrição fenotípica e identificação de mutações diferentes aumenta a percepção da fragilidade da nossa herança genética e da diversidade genética humana e podem vir a proporcionar instrumentos de diagnóstico tanto para famílias sob risco como para a população em geral. Podendo vir a desenvolver, no futuro, testes diretos para diagnóstico de casos de determinadas doenças.

No caso das doenças hereditárias da dentina foram relatadas mutações em um único gene DSPP (XIAO *et al.*, 2001; ZHANG *et al.*, 2001; MALMGREN *et al.*, 2004; KIM *et al.*, 2005; RAJPAR *et al.*, 2002; DONG *et al.*, 2005; SONG *et al.*, 2006; HOLAPPA *et al.*, 2006). Correlações fenótipo-genótipo permitirão compreender melhor a etiopatogenia dessas doenças, melhorar a classificação atualmente utilizada e facilitar os estudos longitudinais. Finalmente, poderão ser criados protocolos de diagnóstico, tratamento e acompanhamento, oferecendo aos pacientes uma atenção baseada nas evidências científicas e uma melhor qualidade de vida.

CONCLUSÃO

O modo de herança autossômico dominante foi determinado nas três famílias estudadas.

As características clínicas e radiográficas das alterações dentárias descritas nos indivíduos das três famílias estudadas contribuíram para o diagnóstico de Dentinogênese Imperfeita tipo II e foram compatíveis com os dados da literatura atual.

As descrições morfológicas dos dentes estudados foram compatíveis com as descrições clínicas e radiográficas, evidenciando as alterações dentinárias e o diagnóstico de Dentinogênese Imperfeita tipo II.

As características fenotípicas descritas apresentaram variações em sua ocorrência e intensidade nos dentes de um mesmo indivíduo e entre os diferentes indivíduos. Variabilidade de expressão entre as três famílias, de forma a distingui-las, não foram identificadas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDERSON, H. C. Molecular Biology of matrix-vesicles. **Clinical Orthopaedics**, v. 314, p. 266-280, 1995.

ANGLE, E. H. Classification of malocclusion. **Dental Cosmos**. v. 41: 248-64, 350-357, 1899.

APLIN, H. M.; HIRST, K. L.; DIXON, M. J. Refinement of the dentinogenesis imperfecta type II locus to an interval of less than 2 centimorgans at chromosome 4q21 and the creation of a yeast artificial chromosome contig of the critical region. **J. Dent. Res.** v. 78, n.6, p.1270-1276, 1999.

ARANA-CHAVEZ, V. E. Odontogênese. **Revista da APCD**. v. 51, n. 3, p. 361-366, 1997.

ARANA-CHAVEZ, V. E., KATCHBURIAN, E. Development of tight junction between differentiating odontoblasts in early developing dentine as observed by freeze-fracture. **The Anatomical Record**. v. 248,n. 332, 1997.

ARANA-CHAVEZ, V.E., MASSA, L. Odontoblasts: the cells forming and maintaining dentine. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**. v. 30, p, 1-7, 2004.

BALL, S. P.; COOK, P. J. L.; MARS, M.; BUCKTON, K. E. Linkage between dentinogenesis imperfecta and Gc. **Ann. Hum.Genet.** v. 46, p. 35-40, 1982.

BEATTIE, M. I.; KIM, J. W.; GONG, S. G.; MURDOCH-KINCH, C. A.; SIMMER, J. P.; HU, J. C. Phenotypic variation in dentinogenesis imperfecta/dentin dysplasia linked to 4q21. **J. Dent. Res.** v. 85, n. 4, p. 329-33, 2006.

*De acordo com ABNT

BECKER, J.; SCHUPPAN, H.; BENZIAN, H.; BALS, T.; HAHN, C.; CANTALUPPI; REICHART, P. Immunohistochemical distribution of collagens types IV, V, and VI and of pro-collagens types I and II in human alveolar bone and dentine. **J. Histochem, Cytochem.** v. 34, p. 1417-1429, 1986.

BÈGUE-KIRN, C.; SMITH, A.; RUCH, J. V.; WOZNEY, J. M.; PURCHIO, A.; HARTMAN, D.; LESOT, H.; Effect of dentin proteins, transforming growth factor β_1 (TGF β_1) and bone morphogenetic protein 2 (BMP $_2$) on the differentiation of odontoblast *in vitro*. **Int. J. Dev. Biol.** v. 36, p. 491-503, 1992.

BÈGUE-KIRN, C.; SMITH, A.; LORIOT, M.; KUPFERLE, C.; RUCH, J. V.; LESOT, H. Coparative analysis of TGF β s, BMPs, IGF, msxs, fibronectin, osteonectin and bone sialoprotein gene expression durin normal and in vitro induced odontoblast differentiation. **Int. J. Dev. Biol.** v. 38, p. 405-420, 1994.

BERGMAN, G.; ENGFELDT, B.; SUNDVALL-HAGLAND, I. Studies on mineralized dental tissue.VIII. Histologic and microradiographic investigation of hereditary opalescent dentine. **Acta. Odontol. Scand.** v. 14, p.103-117, 1956.

BONUCCI, E. Matrix vesicles: their role in calcification. Dentin and Dentinogenesis, A. Linde, Ed., **CRC Press, Boca Raton**, v. 1, p. 135-154, 1984.

BONUCCI, E. Electron microscopy studies of the early stage of the calcification process: role of matrix-vesicles. **Progress in clinical and biological research.** v. 295, n. 109, 1989.

BONUCCI, E. Crystal ghosts and biological mineralization: fancy specters in an old castle, or neglected structures worthy of belief? **Journal of Bone Mineral and Metabolism**, v. 20, p. 249-265, 2002.

BOSKEY, A. L. Biomineralization: an overview. **Connective Tissue Research**. v. 44 (suppl.1), p. 5-9, 2003.

BOUGHMAN, J. A.; HALLORAN, S. L.; ROULSTON, D.; SCHWARTZ, S.; SUZUKI J. B.; WEITKAMP, L. R. An autosomal-dominant form of juvenile periodontitis: its localization to chromosome 4 and linkage to dentinogenesis imperfecta. **J. Craniofac. Genet. Dev. Biol.** v. 6, p. 341-350, 1986.

BUTLER, W. T. Matrix macromolecules of bone and dentine. **Collagen. Rel. Res.** v. 4, p. 297-307, 1984.

BUTLER, W. T., RITCHIE, H. The nature and significance of dentin extracellular matrix proteins. **Int. J. Dev. Biol.** v. 39, p.169-179, 1995.

BUTLER, W. T.; BRUNN, J. C.; QIN, C. Dentin extracellular Matrix(ECM) proteins: Comparison to bone ECM and contribution to dynamics of dentinogenesis. **Connect. Tissue. Res.** v. 44 (suppl.1), p. 171-178, 2003.

BYERS, P. H. Brittle bones – fragile molecules: disorders of collagen gene structure and expression. **Trends in Genetics**. v. 6. p. 293-300, 1990.

BYERS, P. H. **Osteogenesis imperfecta**. In: Royce PM, Steinmann B, eds. *Connective Tissue and its heritable disorders: Molecular Genetic and Medical Aspects*. New York, NY: Wiley-Liss Inc; 317-350, 1993.

BYERS, P. H. Collagens: building blocks at the end of the development line. **Clinical Genetics**. v. 58, p. 270-279, 2000.

CAPDEPONT, CH. **Rev. Stomatol.** v. 12, p. 550, 1905.

CRALL, M. G.; SCHULER, C. F.; BEUTOW, K. H.; MURRAY, J. C. Genetic marker study of dentinogenesis imperfecta. **Proc. Finn. Dent. Soc.** v. 88, p. 285-293, 1992.

CROSBY, A. H.; EDWARDS, S. J.; MURRAY, J. C.; DIXON, M. J. Genomic organization of the human osteopontin gene: exclusion of the locus from a causative role in the pathogenesis of dentinogenesis imperfecta type II. **Genomics.** v. 27, p. 155-160, 1995.

DALGLEISH, R. The human type I collagen mutation database. **Nucleic. Acids. Res.** v. 25, p. 181-187, 1997.

DEAN, J. A.; HARTSFIELD, J. K.; WRIGHT, J. T.; HART, T. C. Dentin dysplasia type II to chromosome 4q. **J. Craniofac. Genet. Dev. Bio.** v. 17, n. 4, p. 172-177, 1997.

DONG, J.; GU, T.; JEFFORDS, L.; MACDOUGALL, M. Dentin phosphoprotein compound mutation in dentin sialophosphoprotein causes dentinogenesis imperfecta type III. **Am. J. Med. Gen.** v. 132 A, n. 3, p. 305-309, 2005.

EMBERY, G.; HALL, R.; WADDINGTON, R.; SEPTIER, D.; GOLDBERG, M. Proteoglycans in dentinogenesis. **Crit. Rev. Oral. Biol. Med.** v. 12, p. 331-349, 2001.

FENG, J. Q.; LUAN, X.; WALLACE, J.; JING, D.; OHSHIMA, T.; KULKARNI, A. B.; D'SOUZA, R. N.; KOZAK, A. B.; MACDOUGALL, M. Genomic organization, chromosomal mapping, and promoter analysis of the mouse dentin sialophosphoprotein (Dspp) gene, which codes for both dentin sialoprotein and dentin phosphoprotein. **J. Biological. Chemistry.** v. 273, n. 16, p. 9457-9464, 1998.

FISHER, L. F.; MCBRIDE, O. W.; TERMINE, J. D.; YOUNG, M.F. Human bone sialoprotein: deduced protein sequence and chromosomal localization. **J. Biol. Chem.** v. 265, p. 2347-2351, 1990.

FISHER, L. F., FEDARKO, N. S. Six genes expressed in bone and teeth encode the current members of the SILING family of proteins. **Connective Tissue Research.** v. 44(suppl.1), p. 33-40, 2003.

FRANK, R. M., STEUER, P. Transmission electron microscopy of the human odontoblast process in peripheral root dentine. **Archs. Oral. Biol.** v. 3, p. 91-98, 1988.

GLIMCHER, M. J. Mechanism of calcification: role of collagen fibrils and collagen-phosphoprotein Complexes *in vitro* and *in vivo*. **Anat. Rec.** v. 224, p. 139-153, 1989.

GOLDBERG, M.; RAPOPORT, O.; SEPTIER, D.; PALMIER, K.; HALL, R.; EMBERY, G.; YOUNG, M.; AMEYE, L. Proteoglycans in predentin: the last 15 micrometers before mineralization. **Connective Tissue Research.** v. 44, p. 184-188, 2003.

GOLDBERG, M., SMITH, A. J. Cells and extracellular matrices of dentin and pulp: a biological basis for repair and tissue engineering. **Crit. Rev. Oral. Biol. Med.** v. 15, p. 13-27, 2004.

GOLDBERG, M., TAKAGI, M. Dentine proteoglycans: composition, ultrastructure and function. **Histochemical Journal.** v. 25, p. 781-806, 1993.

GU, K.; CHANG, S. R.; SLAVEN, M. S.; CLARKSON, B. H.; RUTHERFORD, R. B.; RITCHIE, H. H. Human dentin phosphoporyn nucleotide and aminoacid sequence. **Eur. J. Oral. Sci.** v. 106, p. 1043-1047, 1997.

GU, K.; CHANG, S.; RITCHIE, H. H.; CLARKSON, B. H.; RUTHERFORD, R. B. Molecular Cloning of a human dentin sialo phosphoprotein gene. **Eur. J. Oral. Sci.** v. 108, p. 35-42, 2000.

HENKE, D. A.; FRIDRICH, T. A.; AQUILINO, S. A. Occlusal rehabilitation of patient with dentinogenesis imperfecta: a clinical report. **J. Prosthet. Dent.** v. 81, n. 5, p. 503-506, 1999.

HIRST, K.L.; SIMMONS, D.; FENG, J.; APLIN, H.; DIXON, M.J.; MACDOUGALL, M. Elucidation of sequence and the genomic organization of the human dentin matrix acidic phosphoprotein 1 (DMP1) gene: exclusion of the locus from a causative role in the pathogenesis of dentinogenesis imperfecta type II. **Genomics.** v. 42, p. 38-45, 1997.

HODGE, H. C. **J. Amer. Dent. Ass.** v. 26, p. 1663, 1939.

HOLAPPA, H.; NIEMINEN, P.; TOLVA, L.; LUKINMAA, P.; ALALUUSUA, S. Splicing site mutations in dentin sialophosphoprotein causing dentinogenesis imperfecta type II. **European Journal of Oral Sciences.** v. 114, p. 381-384, 2006.

HURSEY, R. J.; WITKOP, C. J. JR.; MIKLASHEK, D.; SACKETT, L. M. Dentinogenesis imperfecta in a racial isolate with multiple hereditary defects. **Oral Surg.** v. 9, p. 641-658, 1956.

IOZZO, R. V. The biology of the small leucine-rich proteoglycans: functional network of interactive proteins. **J. Biol. Chem.** v. 274, p. 18843-18846, 1999.

JOHNSEN, D. C. Comparasion of primary and permanent teeth. **Oral development and histology.** Avery, J. A. (Ed.), Philadelphia, p. 180-190, 1988.

JOINER, A. Tooth colour: a review of the literature. **J. Dentistry.** v. 32, p. 3-12, 2004.

KANTAPUTRA, P. N. Dentinogenesis imperfecta-associated syndromes. **American Journal of Medical Genetics.** v. 104, p. 75-78, 2001.

KERBEL, B.; DACULSI, G.; MENANTEAU, J.; KEREBEL, L. M. The inorganic phase in dentinogenesis imperfecta. **J. Dent. Res.** v. 60, p. 1655-1660, 1981.

KIEFER, M. C.; BAUER, D. M.; BARR, P. J. The cDNA and derived amino acid sequence for human osteopontin. **Nucleic. Acids. Res.** v. 17, p. 3306, 1989.

KIM, J. W.; NAM, S. H.; JANG, K. T.; LEE, S. H.; KIM, C. C.; HAHN, S. H.; HU, J. C.; SIMMER, J. P. A novel splice acceptor mutation in the DSPP gene causing dentinogenesis imperfecta type II. **Hum Genet.** v. 115, n. 3, p. 248-54, 2004.

KIM, J. W.; HU, J.C.; LEE, J. I.; MOON, S. K.; KIM, Y. J.; JANG, K. T.; LEE, S. H.; KIM, C. C.; HAHN, S. H.; SIMMER, J. P. Mutation hot spot in the DSPP gene causing dentinogenesis imperfecta type II. **Hum. Genet.** v. 116, p. 186-191, 2005.

KINNEY, J. H.; POPLE, J. .; DRIESSEN, C. H.; BREUNIG, T. M.; MARSHALL, G. W.; MARSHALL, S. J. Intrafibrillar mineral may be absent in dentinogenesis imperfecta type II (DI-II). **Journal of Dental Research.** v. 80, n. 6, p. 1555-1559, 2001.

KINNEY, L. S.; HABELITZ, S.; MARSHALL, S. J.; MARSHALL, G. W. The importance of intrafibrillar mineralization of collagen on the mechanical properties of dentin. **J. Dent. Res.** v. 82, n. 12, p. 957-961, 2003.

LEVIN, L. S.; BRANDY, J. M.; MELNICK, M. Scanning electron microscopy of teeth in dominant osteogenesis imperfecta: support for genetic heterogeneity. **American Journal of Medical Genetics.** v. 5, p. 189-199, 1980.

LINDE, A. Dentin matrix proteins: composition and possible function in calcification. **Anat Rec.** v. 224, p. 154-166, 1989.

LINDE, A., GOLDBERG, M. Dentinogenesis. **Critical Reviews in Oral Biology and Medicine.** v. 4, n. 5, p. 679-728, 1993.

LUKINMAA, P. L.; RANTA, H.; RANTA, K.; KAITILA, I. Dental finds in osteogenesis imperfecta: I. occurrence and expression of type 1 dentinogenesis imperfecta. **Journal of Craniofacial Genetics and Developmental Biology.** v. 7, p. 115-125, 1987.

MACDOUGALL, M.; SIMMONS, D.; LUAN, X.; NYDEGGER, J.; FENG, J.; GU, T. T. Dentin phosphoprotein and dentin sialoprotein are cleavage products expressed from a single transcript coded by a gene on human chromosome 4. **J. Biol. Chem.** v. 272, p. 835-842, 1997b.

MACDOUGALL, M. Refined mapping of the human dentin sialophosphoprotein (DSPP) gene within the critical dentinogenesis imperfecta type II and dentin dysplasia type II loci. **Eur. J. Oral. Sci.** v. 106(Suppl 1), p. 227-233, 1998.

MACDOUGALL, M.; GU, T. T.; LUAN, X.; SIMMONS, D.; CHEN, J. Identification of a novel isoform of mouse dentin matrix protein 1: Spatial expression in mineralized tissue. **J. Bone Miner. Res.** v. 13, n. 3, p.422-431, 1998.

MACDOUGALL, M. Dental structural diseases mapping to human chromosome 4q21. **Connective Tissue Research.** v. 44, p. 285-291, 2003.

MACDOUGALL, M.; DONG, J.; ACEVEDO, A. C. Molecular basis of human dentin diseases. **Am J Med Genet A.** v. 140A, n. 23, p. 2536-2546, 2006.

MAHONEY, E. K.; WIDMER, R. P.; SILLENCE, D. O. Opalescent dentin in two affected siblings. **New Zeland Dental Journal.** v. 97, p. 15-18, 2001.

MALMGREN, B.; LUNDBERG, M.; LINDSKOG, S. Dentinogenesis imperfecta in a six-generation family. **Swed. Dent. J.** v. 12, p. 73-84, 1988.

MALMGREN, B.; NORGREN, S. Dental aberrations in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. **Acta Odontol. Scand.** v. 60, p. 65-71, 2002.

MALMGREN, B.; LINDSKOG, S.; ELGADI, A.; NORGREN, S. Clinical, histopathologic, and genetic investigation in two large families with dentinogenesis imperfecta type II. **Hum. Genet.** v. 114, p. 491-498, 2004.

MCKUSICK, V. A. **Hereditary disorders of connective tissue.** St. Louis, CV Mosby Co, p.390-454, 1972

O CARROLL, M. K.; DUCAN, W. K.; PERKINS, T. M. Dentin dysplasia: review of the literature and a proposed subclassification based on radiographic findings. **Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol.** v. 72, n. 1, p. 119-125, 1991.

OMIM Online Mendelian Inheritance in Man. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>

PALLOS, D.; HART, P. S.; CORTELLI, J. R.; VIAN, S.; WRIGHT, J. T.; KORKKO, J.; BRUNONI, D.; HART, T. C. Novel COLIA1 mutation (G599C) associated with mild

osteogenesis imperfecta and dentinogenesis imperfecta. **Archives of Oral Biology**. v. 46, p. 459-470, 2001.

PAPAGERAKIS, P.; BERDAL, A.; MESBAH, M.; PEUCHMAUR, M.; MALAVAL, L.; NYDEGGER, J.; SIMMER, J.; MACDOUGALL, M. Investigation of osteocalcin, osteonectin, and dentin sialophosphoprotein in developing human teeth. **Bone**. v. 30, p. 377-385, 2002.

PETTIETTE, M. T.; WRIGHT, J. T.; TROPE, M. Dentinogenesis imperfecta: endodontic implications. **Oral. Surg. Oral. Med. Oral Pathol**. v. 86, p. 733-737, 1998.

PINDBORG, J. J. Dental aspects of dentinogenesis imperfecta . **Acta. Path. Microbiol. Scand**. v. 24, p. 47-58, 1947.

PROCKOP, D. J.; CONSTANTINO, C. D.; DOMBROWSKI, K. E.; HOJIMA, Y.; KADLER, K. E.; KUIVANIEMI, H.; TROMP, G.; VOGEL, B. E. Type I procollagen the gene-protein system that harbors most of the mutations causing osteogenesis imperfecta and probably more common heritable disorders of connective tissue. **Am. J. Med. Genet**. v. 34, n. 1, p. 60-67, 1989.

PROCKOP, D. J.; KIVIRIKKO, K. I. Collagens: molecular biology, diseases, and potentials for therapy. **Annu. Rev. Biochem**. v. 64, p. 403-34. 1995.

QIN, C.; BRUNN, J. C.; BABA, O.; WYGANT, N.; MCINTYRE, W.; BUTLER, W. T. Dentin sialoprotein isoforms; detection and characterization of a high molecular weight dentin sialoprotein. **European Journal of Oral Sciences**. v. 111, p. 235-242, 2003.

RAJI, M. A.; VARGHEESE, N. O.; GRORGE, K. Dentinogenesis imperfecta. Report of three cases in an Indian family. **Indian. J. Dent. Res**. v. 4, p. 59-64, 1993.

RAJPAR, M. H.; KOCH, M. J.; DAVIES, R. M.; MELLODY, K. T.; KIELTY, C. M.; DIXON, M. J. Mutation of the signal peptide region of the bicistronic gene DSPP affects translocation to

the endoplasmic reticulum and results in defective dentine biomineralization. **Human Molecular Genetics**. v. 11, n. 21, 2002.

RANTA, H.; LUKINMAA, P. L.; WALTIMO, J. Heritable dentin defects: nosology, pathology, and treatment. **Am. J. Med. Genet.** v. 45, p. 193-200, 1993.

REISKIN, A.; Dentinogenesis imperfecta. **Quintessence International**. v. 6, p. 617-622, 1981.

RITCHIE, H. H.; RITCHIE, D. G.; WANG, L. H. Six decades of dentinogenesis research. Historical and prospectives views on phosphophoryn and dentin sialoprotein. **Eur. J. Oral Sci.** v. 106, p. 211-220, 1998.

RUCH, J. V. Thooth crown morfogenesis and cytodiferentiation: candid questions and critical coments. **Connective Tissue Research**. v. 32, n. 1, 1995.

RUCH, J. V. Odontoblast commitment and differentiation. **Biochem. Cell. Biol.** v. 76, p. 923-938, 1998.

RUSHTON, M. A. Anomalies of human dentine. **Ann. Roy. Coll. Surg. Engl.** v. 16, p. 94-117, 1955.

SAKAI, L. Y.; BYERS, P. H.; RAMIREZ, F. A report on the 3rd Workshop on Heritable Disorders of Connective Tissue. **Matrix Biology**. v. 21, p. 7-13, 2002.

SAPIR, S., SHAPIRA, J. Dentinogenesis imperfecta: an early treatment strategy. **Pediatric Dentistry**, v. 23:3, p. 232-237, 2001.

SHIELDS, E. D.; BIXLER, D.; EL-KAFRAWY, A. M. A proposed classification for heritable human dentine defects with a description of a new entity. **Archs. Oral. Biol.** v. 8, p. 543-553, 1973.

SIGAL, M. J.; PITARU, J. E.; AUBIN, J. E.; TENCATE, A. R. A combined scanning electron microscopy and immunofluorescence study demonstrating that the odontoblast process extend to the dentinoenamel junction in human teeth. **J. Histochem. Cytochem.** v. 32, p. 872-877, 1984.

SKILLEN, W. G. **Journal American Dental Association**, v. 24, p. 1426-1433, 1937.

SODEK, J.; MANDELL, S. M.; Collagen metabolism in rat incisor predentine *in vivo*: synthesis and maturation of type I, $\alpha 1(I)$ trimer, and type V collagens. **Biochemistry.** v. 21, p. 2011-2015, 1982.

SONG, Y.; WANG, C.; PENG, B.; YE, X.; ZHAO, G.; FAN, M.; FU, Q.; BIAN, Z. WUHAN; HUBEI. Phenotypes and genotypes in 2 DGI families with different DSPP mutations. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol Endod.** v. 102, p. 360-374, 2006.

SREENATH, T.; THYAGARAJAN, T.; HALL, B.; LONGENECKER, G.; D'SOUZA, R.; HONG, S.; WRIGHT, J. T.; MACDOUGALL, M.; SAUK, J.; KULKARNI, A. B. Dentin sialophosphoprotein knockout mouse teeth display widened predentin zone and develop defective dentin mineralization similar to human dentinogenesis imperfecta type III. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 278, p. 24874-24880, 2003.

STAITON, C. W. Crownless teeth. **Dent. Cosm.** v. 34, p. 978, 1892.

SUNDERLAND, E. P., SMITH, C. J. The teeth in osteogenesis and dentinogenesis imperfecta. **British Dental Journal**, v. 149, p. 267-276, 1980.

TAKAGI, Y.; KOSHIBA, H.; KIMURA, O.; KUBOKI, Y.; SASAKI, S. Dentinogenesis imperfecta; evidence of qualitative alteration in the organic dentin matrix. **J. Oral. Pathol.** v. 9, p. 201-209, 1980.

TAKAGI, Y.; NAGAI, H.; SASAKI, S. Difference in Noncollagenous matrix composition between crown and root dentin of bovine incisor. **Calcified Tissue International.** v. 42, p. 97-103, 1988.

TALBOT, E. S. **J. Amer. Med. Ass.** v. 20, p. 29, 1893.

TEN BOSCH, J. J.; COOPS, J. C. Tooth color and reflectance as related to light scattering and enamel hardness. **J. Dent. Res.** v. 74, n. 1, p. 374-380, 1995.

TEN CATE, A. R. **Oral Histology – Development, Structure and Function.** 5th Edition, Mosby, 1998.

THESLEFF, I. Epithelial- mesenchymal signalling regulating tooth morphogenesis. **Journal of Cell Science.** v. 116, n. 9, p. 1647-1648, 2003.

THOMAS, H. F.; PAYNE, R. C. The ultrastructure of dentinal tubules from erupted human premolar teeth. **J. Dent. Res.** v. 65, n. 532, 1983.

THOMAS, H. F. Root formation. **Int. J. Dev. Biol.** v. 39, n. 1, p. 231-237, 1995.

THOMAS, B. L.; TUCKER, A. S.; QUI, M.; RUBENSTEIN, J. L. R.; SHARPE, P. T.; Molecular control of odontogenic patterning positional dependent initiation and morphogenesis. **European Journal of Oral Sciences**. v. 106, n. 44, 1998.

THOTAKURA, S. R.; MAH, T.; SIRINIVASAN, R.; TAKAGI, Y.; VEIS, A.; GEORGE, A. The non-collagenous dentin matrix proteins are involved in dentinogenesis imperfecta type II (DGI-II). **Journal of Dental Research**. v. 79, n. 3, p. 835-839, 2000.

VEIS, A. Mineral-matrix interactions in bone and dentin. **J. Bone. Mineral. Res.** v. 8, p. S493-S497, 1993.

VEIS, A. Extracellular matrix. **Ed. Comper, W.D. Harwood**, London, p. 41-76, 1996.

VIEIRA, G. F.; FERREIRA, A. T. M.; GARÓFALO, J. C.; AGRA, C. M. **Facetas Laminadas**. Santos Livraria e Editora. 2ª edição, p. 37-40, 1995.

WADDINGTON, R. J.; HALL, R. C.; EMBERY, G.; LLOYD, D. M. Changing profiles of proteoglycans in the transition of predentine to dentine. **Matrix Biology**. v. 22, p. 153-161, 2003.

WALTIMO, J. **Developmental defects of human dentin matrix. An ultrastructural study**. Helsinki, 1996.

WALTIMO, J.; OJANOTKO-HARRI, A.; LUKINMAA, P. L. Mild forms of dentinogenesis imperfecta in association with osteogenesis imperfecta as characterized by light and transmission electron microscopy. **Journal of Oral Pathology & Medicine**. v. 25, p. 256-264, 1996.

- WENSTRUP, R. J., WINNING, M. C., STARMAN, B. J., BYERS, P. H. Distinct biochemical phenotypes predict clinical severity in nonlethal variants of osteogenesis imperfecta. **Am. J. Hum. Genet.** v. 46, p. 975-982, 1990.
- WITKOP, C. J.; MACLEAN, C. J.; SCHMIDT, P. J.; HENRY, J. L. Medical and Dental Findings in the Brandywine isolate. **Ala. J. Med. Sci.** v. 3, n. 4, p.382-403, 1966.
- WITKOP, C. J.; RAO, S. Inherited defects in tooth structure. **Birth Defects** v. 7, n. 7, p. 153-184, 1971.
- WITKOP, C. J. Hereditary defects of dentine. **Dent. Clin. N. Amer.** v. 19, p. 25-45, 1975.
- WITKOP, C. J. Amelogenesis imperfecta dentinogenesis imperfecta and dentin dysplasia revisited: problems in classification. **Journal of Oral Pathology.** v. 17, p. 547-553, 1989.
- WRIGHT, J. T., GANTT, D. G. The ultrastructure of the dental tissue in dentinogenesis imperfecta in man. **Archs.Oral. Biol.** v. 30, n. 2, p. 201-206, 1985.
- XIAO, S.; YU, C.; CHOU, X.; YUAN, W.; WANG, Y.; BU, L.; FU, G.; QIAN, M.; YANG, J.; SHI, Y.; HU, L.; HAN, B.; WANG, Z.; HUANG, W.; LIU, J.; CHEN, Z.; ZHAO, G.; KONG, X. Dentinogenesis imperfecta 1 with or without progressive hearing loss is associated with distinct mutations in DSPP. **Nature Genetics.** v. 27, p. 201-204, 2001.
- ZHANG, X.; ZHAO, J.; LI, C.; GAO, S.; QIU, C.; LIU, P.; WU, G.; QIANG, B.; LO, W.H.Y.; SHEN, Y. Dspp mutation in dentinogenesis imperfecta Shields type II. Brief communication. **Nature Genetics.** v. 27, p. 151-152, 2001.

ANEXOS**Anexo 1 – Aprovação pelo Comitê Nacional de Ética em Pesquisa, parecer 1440/2001.**

MINISTERIO DA SAUDE
Conselho Nacional de Saúde
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

PARECER N° 1440/2001

Registro CONEP = 3120, este nº deverá ser citado nas correspondências referentes a este projeto

Protocolo CEP = 040/2001 Processo nº 25000.125975/2001-60
Projeto de Pesquisa: *Estudo sobre Genes Responsáveis de Ameiogenese imperfeita
Dentinogênese imperfeita e Anomalias Dentárias de Número*
Pesquisador Responsável: Dra Ana Carolina Acevedo Poppe
Instituição: FCS / Universidade de Brasília / UNB
Área Temática Especial : Genética Humana
Pesquisa com cooperação estrangeira

Após se proceder a análise do protocolo em questão cabem as seguintes considerações.

a) as informações enviadas atendem de modo geral aos aspectos fundamentais das Resoluções CNS 196/96 e 292/99 sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos.

b) o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa – CEP da instituição supracitada.

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 196/96, manifesta – se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto, com a seguinte recomendação a ser acompanhada pelo CEP :

- Acrescentar o compromisso, por parte do Laboratório da Universidade do Texas – USA, de utilização do material biológico apenas para o projeto em pauta

Situação : Projeto aprovado com recomendação

Brasília 22 de novembro de 2001

WILLIAM SAAD HOSSNE
Coordenador da CONEP-MS

Anexo 2 – Formulário para consentimento livre e esclarecido.

Fundação Universidade de Brasília
Hospital universitário
Clínica de Anomalias de Desenvolvimento Dentário

Termo de consentimento livre e esclarecido, pós-informação

O Sr.(a) _____
declara ter lido e ouvido o presente termo de responsabilidades que lhe informa estar ciente do seguinte:

- a) Que pelo presente instrumento concorda em participar de pesquisa com o objetivo de determinar o diagnóstico das doenças hereditárias Amelogênese Imperfeita, Dentinogênese Imperfeita e Anomalias Dentárias de número que são alterações que podem afetar vários membros da sua família e que afetam a formação dos dentes e os tecidos que-os formam, o esmalte e a dentina.
- b) Que esse exame será realizado no Hospital Universitário de Brasília (HUB), Universidade de Brasília.
- c) Que esta participação implicará na realização de exame odontológico de tecidos moles e de tecidos duros dentários, profilaxia dos dentes, radiografias panorâmicas, moldagens e tomadas de fotografias intrabucais. Estes procedimentos são métodos rotineiros de diagnóstico na Odontologia, que implica em menor risco para a saúde, podendo porém provocar desconforto passageiro.
- d) Que ao paciente será garantido o acesso aos resultados de seus exames.
- e) Que será garantida ao paciente assistência odontológica continuada, na Clínica de Odontologia do Hospital Universitário de Brasília, ficando porém a seu critério a eventual procura por outro serviço ou profissional para orientação e tratamento.
- f) Que sua recusa em participar da presente pesquisa não implicará em prejuízo presente ou futuro na prestação de assistência profissional pelas equipes médicas do Hospital Universitário de Brasília, ficando também ressaltado que, mesmo após a assinatura do presente termo de consentimento o paciente ficará livre para abandonar a pesquisa a qualquer momento.
- g) Que a responsável pela pesquisa será a Dra. Ana Carolina Acevedo-Poppe que poderá ser contactada no HUB no telefone (61) 3448 5257 e no celular (61) 9979 5020.

Brasília, ___/___/___

Responsável pelo paciente

Responsável pela pesquisa

Anexo 3 – Fichas da Clínica de Anomalias Dentárias do HUB.

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:

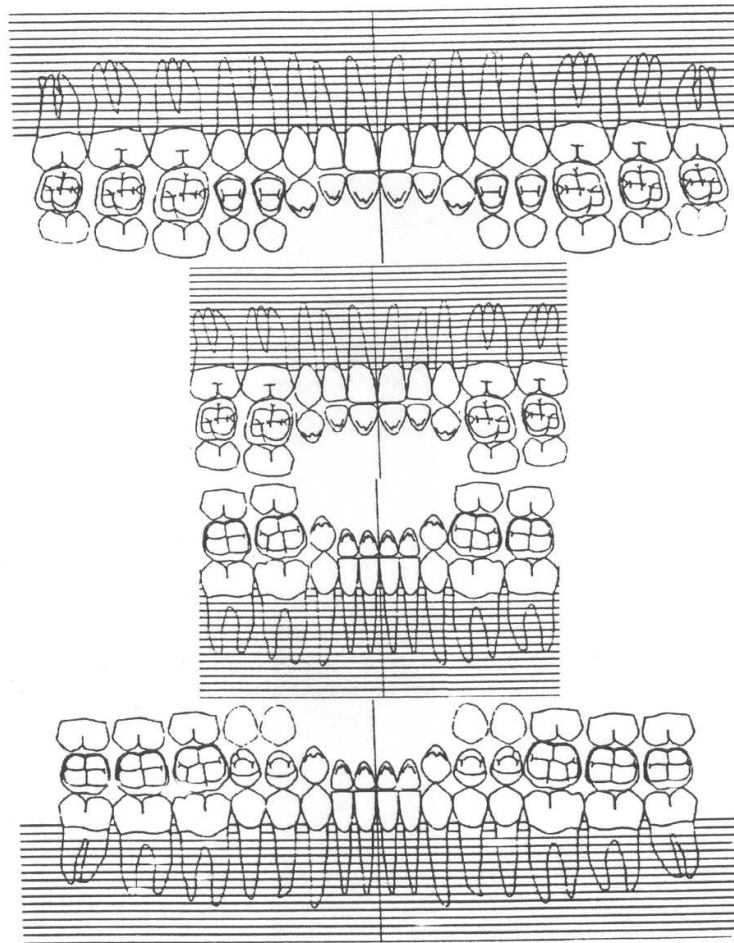
Fotos clínicas: _____

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 preto

Opacidades:

a) Restrita:contorno do desenho em verde

b) Difusa:desenho preenchido em verde

Achados clínicos e radiográficos:
