



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA**

FELIPE FRANCO MARÇAL

**AVALIAÇÃO IMAGINOLÓGICA DE ALTERAÇÕES DENTÁRIAS E
CRANIOFACIAIS DE INDIVÍDUOS COM OSTEOGÊNESE IMPERFEITA: UM
ESTUDO OBSERVACIONAL**

FORTALEZA

2019

FELIPE FRANCO MARÇAL

AVALIAÇÃO IMAGINOLÓGICA DE ALTERAÇÕES DENTÁRIAS E CRANIOFACIAIS
DE INDIVÍDUOS COM OSTEOGÊNESE IMPERFEITA: UM ESTUDO
OBSERVACIONAL

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Odontologia. Área de concentração: Clínica Odontológica.

Orientadora: Profa. Dra. Thyciana Rodrigues Ribeiro

Co-orientador: Prof. Dr. Cauby Maia Chaves Júnior

FORTALEZA

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

M262a Marçal, Felipe.
AVALIAÇÃO IMAGINOLÓGICA DE ALTERAÇÕES DENTÁRIAS E CRANIOFACIAIS DE INDIVÍDUOS COM OSTEOGÊNESE IMPERFEITA: UM ESTUDO OBSERVACIONAL / Felipe Marçal. – 2019.
129 f. : il. color.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Fortaleza, 2019.

Orientação: Prof. Dr. Thyciana Rodrigues Ribeiro.

Coorientação: Prof. Dr. Cauby Maia Chaves Junior.

1. Anormalidades Craniofaciais. 2. Radiologia. 3. Osteogênese Imperfeita. I. Título.

CDD 617.6

FELIPE FRANCO MARÇAL

AVALIAÇÃO IMAGINOLÓGICA DE ALTERAÇÕES DENTÁRIAS E CRANIOFACIAIS
DE INDIVÍDUOS COM OSTEOGÊNESE IMPERFEITA: UM ESTUDO
OBSERVACIONAL

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Odontologia.
Área de concentração: Clínica Odontológica.

Aprovada em: ___/___/_____.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Thyciana Rodrigues Ribeiro (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará

Prof. Dr. Cauby Maia Chaves Junior
Universidade Federal do Ceará

Profa. Dra. Cristiane Sá Roriz Fonteles
Universidade Federal do Ceará

Profa. Dra. Erlane Marques Ribeiro
Unichristus

Prof. Dr. José Luciano Pimenta Couto
Unichristus

Dedico esta tese aos meus pais amorosos, Ana Zélia Franco Marçal e Aduino Marçal de Souza.

AGRADECIMENTOS

A **Deus**, por me proporcionar fé e força sempre que precisei, sendo minha fortaleza maior de vida. A Ele, minha maior sincera devoção.

Aos meus pais, **Adauto e Ana Zélia**, meu amor eterno, sempre esquecendo os seus problemas pessoais para me ajudarem. Onde o amor ágape se projeta de maneira mais verdadeira. Essa vitória é tão minha quanto deles, meus verdadeiros super-heróis. Meu amor maior.

Aos meus irmãos, **Anderson e David**, pelo companheirismo e pelas suas vidas. Sempre foram meus maiores amigos, e estamos juntos nessa vida de mãos dadas, sempre apoiando um ao outro.

Aos meus **familiares queridos**, por estarem sempre dispostos a me ajudar no que for preciso. Apoiaram-me desde o início da minha vida acadêmica e, hoje, só se orgulham de cada conquista minha. Minhas raízes, meu lar.

À minha orientadora, **Profa. Dra. Thyciana Rodrigues Ribeiro**, por ter me acolhido no grupo sempre de maneira leve e acolhedora. Fez com que eu sempre me sentisse amparado, estando presente em cada fase da minha construção acadêmica sempre mostrando zelo científico e carinho por tudo desenvolvido até hoje. Minha gratidão genuína!

Aos **Profs Cristiane Fonteles, Fábio Wildson Costa e Cauby Chaves Júnior**, pela enorme contribuição no trabalho, por serem sempre professores presentes, zelosos, companheiros. Tenho um carinho pessoal por cada um e sou muito grato por toda a contribuição nesse trabalho desenvolvido.

Aos professores **Cauby Maia, Lúcio Kurita, Luciano Pimenta e Erlane Ribeiro** minha gratidão por comporem as bancas de avaliação dessa tese. Tenho admiração profissional por cada um e a contribuição de vocês será de grande valia para esse trabalho. Fica minha gratidão pelo aceite do convite!

A dois excepcionais profissionais, **Davi de Sá e Paulo Goberlânio Barros**, por terem atendido às necessidades da pesquisa com tamanha atenção. Esses se mostraram presentes e disponíveis em todos os momentos, sendo braço de apoio para a realização dessa tese.

Aos meus amigos **Jacqueline Santiago, Gustavo Araújo, Fernando Macedo, Yan Barrozo, Samara Sales e Paulo Henrique Lins** por serem exemplo de perseverança e amizade, e por estarem ao meu lado sempre que precisei. Pessoas verdadeiras do meu coração, e que Deus os conserve sempre para perto de mim.

Ao **Prof. Victor Feitosa**, por ter se mostrado um amigo verdadeiro em diversos momentos da minha caminhada, mostrando que seu caráter demonstra sua verdade e seu bom coração. Obrigado por ter me ensinado tantas preciosas lições e ter contribuído na minha carreira acadêmica.

Aos alunos de graduação que me apoiaram nesse momento, **João Paulo Mota e Iana Magalhaes**, os quais se mostraram proativos e companheiros, sendo eu muito grato por tudo.

A todos os amigos da pós-graduação e, em especial, **Diego Martins, Rebeca Bastos, Renata Asfor, César Filho, Henrique Moreira e Renata Torreão** por tantas trocas de experiências positivas e sempre deixando a vida acadêmica mais leve. Levo-os no meu coração.

Aos alunos de iniciação científica **Jorge Luiz Moreira e Lara Moreno**, que contribuíram em diferentes momentos para a construção dessa pesquisa. Ficam as lembranças dos bons momentos e da parceria construída.

Aos **participantes com Osteogênese Imperfeita**, que participaram como voluntários dessas pesquisas. Muitas famílias se aproximaram e pude conhecer, além da doença, aspectos pessoais familiares e sociais os quais somaram na minha espiritualidade e amadurecimento pessoal. Obrigado por terem sido todos tão dedicados e presentes!

Aos **professores de Ortodontia da Academia Cearense de Odontologia e Unichristus**, em especial à Dra Lis e à Dra Auri, sempre tão preocupadas com os assuntos que rodeiam minha vida. Apararam-me diversas vezes e foram verdadeiras conselheiras sobre minha vida profissional e pessoal. Fica minha gratidão, carinho e amizade.

Aos funcionários da Pós-graduação e Graduação da UFC, em especial ao **Rafael Reis (PPGO) e Dona Leuda (Odontopediatria)**, por terem sido sempre tão prestativos às minhas demandas.

À Universidade Federal do Ceará, na pessoa do Magnífico Reitor **Prof. Dr. Henry de Holanda Campos**.

À Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem (FFOE), em nome da **Prof.^a Dra. Lidiany Karla Azevedo Rodrigues**.

Ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da FFOE/UFC, em nome do coordenador **Prof. Dr. Vicente de Paulo Aragão Saboia**.

Ao Curso de Odontologia da Universidade Federal do Ceará, na pessoa da Coordenadora **Prof.^a Dra. Ana Karine Macedo Teixeira**.

“Tenho uma espécie de dever de sonhar sempre, pois, não sendo mais, nem querendo ser mais, que um espectador de mim mesmo, tenho que ter o melhor espetáculo que posso. Assim me construo a ouro e sedas, em salas supostas, palco falso, cenário antigo, sonho criado entre jogos de luzes brandas e músicas invisíveis.”

PESSOA, 2012

LISTA DE ABREVIATURAS

ASA - Associação Americana de Anestesiologia

BF – Bisfosfonato

OI – Osteogênese Imperfeita

RP – Radiografia Panorâmica

DI – Dentinogênese Imperfeita

UFC – Universidade Federal do Ceará

RESUMO

A Osteogênese Imperfeita (OI) é uma nomenclatura representativa de um conjunto de sintomas com falha no colágeno tipo 1 com repercussão clínica na fragilidade óssea principalmente. Os achados orais e craniofaciais não estão bem esclarecidos em nível de distribuição e sob fatores modulares médicos. Dessa forma, o presente estudo é composto por dois capítulos que tem como objetivo, respectivamente: 1) realizar um estudo caso-controle sobre achados oro-dentários em exames por imagem em pacientes com OI e analisar dados médicos como moduladores desses achados; 2) realizar um estudo caso-controle sobre análise cefalométrica craniofacial de pacientes com OI e analisar dados médicos influenciadores dessas alterações. No capítulo 1, foi realizado um estudo caso-controle com 24 pacientes diagnosticados com OI e 48 indivíduos controles pareados por sexo e idade. Os achados orofaciais foram avaliados a partir de radiografias panorâmicas no formato *TIFF*. Além disso, também foram tabulados dados demográficos, clínicos e relacionados à terapia com bisfosfonatos. OI tipo 4 demonstrou alta prevalência (62,5%) seguida do tipo 1 (37,5%). Em relação à gravidade clínica, a forma moderada foi a mais prevalente ($p = 0,028$). A dentinogênese imperfeita foi observada em 75% dos indivíduos com OI e este grupo mostrou uma alta prevalência de anormalidades dentárias em comparação aos controles. A terapia com bisfosfonatos foi associada com alta prevalência de dentes ectópicos ($p = 0,007$) e impactação dentária ($p = 0,033$). A obliteração da polpa foi significativa em indivíduos tratados com bisfosfonato durante um período de 7 anos ($p = 0,026$). No capítulo 2, vinte e seis pacientes de um serviço de referência da Universidade Federal do Ceará (Fortaleza, Ceará) com diagnóstico médico prévio de OI (GOI) e 52 pacientes não-sindrômicos pareados por sexo e idade (GCON) foram avaliados quanto às características craniofaciais através da telerradiografia lateral em um método cefalométrico para alterações de neurocrânio, face e dentes. Dados demográficos e médicos foram avaliados através de prontuários e uma equipe médica liderada por uma geneticista experiente. Um único examinador realizou todas as análises cefalométricas dos pacientes através do *Software Radiocef Studio 2.0®* (Kappa Intraexaminador de 0,81). Os pacientes estudados com OI (tipo 1 e 4) em geral apresentaram neurocrânio e faces reduzidas em dimensões sagitais e horizontais. A OI tipo 4 em relação à OI tipo 1 apresenta um neurocrânio reduzido na porção anterior ($p = 0,031$) e em altura occipital ($p = 0,040$), como também ângulo da base do crânio defletido ($p = 0,001$). Quanto a parâmetros faciais reduzidos nesse perfil de paciente com OI tipo 4, foram identificados altura da face inferior ($p = 0,045$) e superior posterior ($p = 0,012$), como também os seguintes dados maxilares diminuídos: SNA ($p = 0,001$) e ângulo do plano palatino ($p = 0,022$). Neurocrânio posterior ($p = 0,002$) e comprimento palatino ($p = 0,048$) reduzidos estiveram mais prevalentes em pacientes com OI que faz uso de bisfosfonatos. Além disso, o tempo de uso dos bisfosfonatos apresentou correlação inversa moderada com ANB ($r = -0,537$, $p = 0,032$), e correlação direta forte com a diferença esquelética de Harvold ($r = 0,724$, $p = 0,002$). Como conclusões de ambos os estudos, destaca-se que: 1) há prevalência significativa de alterações dentárias e craniofaciais em pacientes com OI, e o bisfosfonato parece influenciar no estabelecimento dessas alterações, supondo possíveis interações fisiopatológicas e farmacocinéticas; 2) houve mudanças craniofaciais reduzidas associadas à OI e marcadas severamente no tipo 4 para maxila e neurocrânio posterior, somada às maiores alterações maxilo-mandibulares naqueles que fazem uso de bisfosfonatos por um período superior a 10 anos.

Palavras-chave: Anormalidades Craniofaciais; Radiologia; Osteogênese Imperfeita.

ABSTRACT

Osteogenesis imperfecta (OI) is a representative nomenclature of a group of syndromes with collagen type I failure with clinical repercussion in bone fragility, mainly. The oral and craniofacial disorders are not well understood at the level of the distribution in OI types neither modular medical factors. Thus, the present study was composed of two chapters that aim, respectively: 1) to carry out a case-control study on oro-dental findings in OI patients and to analyze medical data as modulators of these findings; 2) to carry out a case-control study on craniofacial cephalometric analysis of OI patients and to analyze medical data influencing these alterations. In Chapter 1, a case-control study was performed with 24 patients diagnosed with OI and 48 controls matched by sex and age. The orofacial findings were evaluated using panoramic radiographs in the TIFF format. In addition, demographic, clinical and related data on bisphosphonate therapy were also tabulated. OI type 4 showed a high prevalence (62.5%) followed by type 1 (37.5%). Regarding clinical severity, the moderate form was the most prevalent ($p = 0.028$). The imperfect dentinogenesis was observed in 75% of the individuals with OI, and this group showed a high prevalence of dental abnormalities in comparison to the controls. Bisphosphonate therapy was associated with a high prevalence of ectopic teeth ($p = 0.007$) and dental impaction ($p = 0.033$). Pulp obliteration was significant in subjects treated with bisphosphonate over a 7-year period ($p = 0.026$). In chapter 2, twenty-six patients from the SEMENTE (Fortaleza, Ceará) Project with a previous medical diagnosis of OI (GOI) and 52 non-syndromic patients matched by sex and age (GCON) were evaluated for craniofacial characteristics through lateral telerradiography through a cephalometric method for neurocranium, face and teeth alterations. Demographic and medical data were evaluated through medical records and a medical team led by an experienced geneticist. A single examiner performed all patient cephalometric analyzes using the Radiocef Studio 2.0® *Software* (Kappa Intra-Examiner 0.81). The patients studied with OI (type 1 and 4) generally have neurocranium and reduced faces in sagittal and horizontal dimensions. Type 4 OI in relation to OI type 1 presents a reduced neurocranium in the anterior portion ($p = 0.031$) and occipital height ($p = 0.040$), as well as the angle of the base of the deflected skull ($p = 0.001$). Moreover, reduced facial parameters in this profile of patients with OI type 4, the lower face height ($p = 0.045$) and posterior superior height ($p = 0.012$) were identified, as well as the following decreased maxillary data: ANS ($p = 0.001$) and angle of the palatal plane ($p = 0.022$). Posterior ($p = 0.002$) and reduced palatine length ($p = 0.048$) were more prevalent in patients with OI who used bisphosphonates. In addition, bisphosphonate use period presented moderate inverse correlation with ANB ($r = -0.537$, $p = 0.032$), and strong direct correlation with Harvold's skeletal difference ($r = 0.724$, $p = 0.002$). As conclusions of both studies, it is highlighted that: 1) there is a significant prevalence of dental and craniofacial alterations in patients with OI, and bisphosphonate seems to influence the establishment of these alterations, assuming possible pathophysiological and pharmacokinetic interactions; 2) there were reduced craniofacial changes associated with OI and severely marked in type 4 for maxilla and posterior neurocranium, added to the major maxilo-mandibular alterations in those that use bisphosphonates for a period greater than 10 years.

Key words: Craniofacial Abnormalities; Radiology; Osteogenesis Imperfecta.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	OBJETIVOS	15
3	CAPÍTULOS	16
3.1	Capítulo 1	17
3.2	Capítulo 2	42
4	CONCLUSÃO GERAL	71
	REFERÊNCIAS	72
	APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	82
	APÊNDICE B – TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	86
	ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	90
	ANEXO B – NORMAS DA REVISTA “ORAL SURGERY, ORAL MEDICINE, ORAL PATHOLOGY, AND ORAL RADIOLOGY”	93
	ANEXO C – NORMAS DA REVISTA “AMERICAN JOURNAL OF ORTHODONTICS AND DENTOFACIAL ORTHOPEDICS”	113

1 INTRODUÇÃO

A osteogênese imperfeita (OI) apresenta incidência de 1 em cada 15.000 a 20.000 nascimentos nos Estados Unidos (MARINI, 2004). Por outro lado, a Associação Brasileira de osteogênese imperfeita estima que cerca de 12 mil pessoas foram afetadas no Brasil até o ano de 2008 (ABOI, 2008). Essa doença compreende um grupo heterogêneo de desordens raras de origem genética que atingem o tecido conjuntivo com severidade amplamente variável, apresentando como característica mais relevante a fragilidade óssea. Na maioria dos casos, é resultante de mutações dominantes em um dos genes que guiam a formação do colágeno tipo I: COL1A1 no cromossomo 17 e COL1A2 no cromossomo 7, levando a alterações quantitativas ou qualitativas dessa proteína, que resultam nessa fragilidade óssea (WALTIMO-SIRÉN et al., 2005). A susceptibilidade a múltiplas fraturas, além de deformidades ósseas e crescimento deficiente decorre da maturação anormal do colágeno, a qual tem como consequência a formação de osso com acentuado afinamento cortical, trabeculado delgado e osteoporose difusa (O'CONNELL e MARINI, 1999). Além das manifestações esqueléticas, a OI afeta outros sítios ricos em colágeno como dentina, esclera, ligamentos e pele. Assim, o paciente acometido pode apresentar esclera azulada, flacidez articular e da pele, perda auditiva precoce, manifestações orais e oclusais importantes como a dentinogênese imperfeita tipo I, mordida cruzada, relação oclusal classe III (WALTIMO-SIRÉN et al., 2005), alterações essas distribuídas em diferentes fenótipos da OI.

A classificação clássica da OI, baseada em aspectos fenotípicos, apresenta quatro tipos de OI através de características clínicas, genéticas e radiográficas (SILLENCE et al., 1979). Essa classificação foi atualizada através da adição de um quinto tipo por Touris e Dede (2018). A OI tipo I é a forma mais comum e branda da doença, com ausência de grandes deformações ósseas. Entretanto, fraturas vertebrais são comuns e podem levar a uma leve escoliose. Os pacientes apresentam, principalmente, estatura normal ou pouco afetada, como também hiper mobilidade articular, escleras azuladas, perda auditiva antes dos 30 anos e dentinogênese imperfeita tipo I (RAUCH; GLORIEUX, 2004; WALTIMO-SIRÉN et al., 2005). O tipo II é a forma mais letal da doença, na qual os pacientes apresentam extrema fragilidade óssea, geralmente resultando em morte intrauterina ou óbito antes da 4ª semana de vida, frequentemente, devido à insuficiência respiratória resultante das múltiplas fraturas das costelas (RAUCH; GLORIEUX, 2004). O tipo III é a forma mais severa dos que sobrevivem ao período neonatal. Os pacientes apresentam baixa estatura, deformidades ósseas progressivas, fraturas múltiplas que podem levar à dificuldade respiratória, identificada como

uma das principais causas de morte desse grupo. Ademais, casos de dentinogênese imperfeita são comumente observados nesse tipo de OI (RAUCH; GLORIEUX, 2004). O grupo com maior diversidade clínica é o tipo IV e inclui os indivíduos que não estão enquadrados nitidamente nos outros três tipos. Está associado à fragilidade óssea de leve a moderada, além do arqueamento dos membros inferiores; escoliose leve à moderada e dentinogênese imperfeita podem estar presentes (RAUCH; GLORIEUX, 2004).

Posteriormente, novos grupos de OI foram citados com base em características clínicas e histológicas ósseas distintas, além de estudos moleculares em que novas mutações em outros genes foram identificadas que apresentavam achados não compatíveis com um dos grupos clínicos de OI em específico (GLORIEUX et al., 2000; GLORIEUX et al., 2002; WARD, 2002). Não somente o padrão amplamente citado de mutações no *COL1A1* e *COL1A2*, o estudo de Van Dijk e Silence elencou e mostrou diversas outras mutações genéticas já identificadas, caracterizando 10% dos pacientes com OI. Corroborando com esses outros achados, um estudo recente identificou mutações nos genes *WNT1*, *TMEM38B*, *P4HB* e *PLS3*, mostrando assim a variabilidade genética e a apresentação de quatro novos tipos raros de OI (CAO, ZHANG e ZHANG, 2019). Dentre essas novas mutações, a mutação no gene *IFITM5* já relacionado ao tipo V da OI, que é caracterizada pela fragilidade óssea de moderada a severa e formação de calos hipertróficos em locais de fratura, mimetizando osteossarcomas. Outra característica do tipo 5 é a calcificação das membranas intraósseas entre os ossos do antebraço, o que limita gravemente o movimento da mão (GLORIEUX, 2000; RAUCH; GLORIEUX, 2004). Com base nesses achados, Tournis e Dede (2018) propuseram uma mudança de quatro para cinco tipos da OI, em que os números romanos são representados como arábicos, tendo a classificação de Silence et al. do tipo I- IV, sendo agora do tipo 1-5.

Os pacientes com OI apresentam uma série de alterações orais e craniofaciais. Usualmente apresentam face triangular, cabeça com uma circunferência relativamente maior do que o normal, além de más formações dentárias marcantes como dentinogênese imperfeita, taurodontia e coroas bulbosas. Além disso, apresentam alta incidência de má oclusão classe III, mordida cruzada anterior e posterior e mordida aberta posterior (CHANG et al., 2006). Estima-se que de 10 a 50% dos pacientes possuem algum comprometimento dentário (KOREEDA-MIURA et al., 2003), sendo a dentinogênese imperfeita tipo I a mais marcante, geralmente atingindo com mais intensidade a dentição decídua, apresentando dentes com coloração castanha, âmbar ou azul opalescente. Radiograficamente, as coroas podem apresentar-se bulbosas com saliente constrição cervical, as raízes podem ser encurtadas e

afiladas e se possível verificar obliteração total ou parcial das câmaras pulpares ao longo do tempo (O' CONNEL e MARINI, 1999; KOREEDA-MIURA et al., 2003; MAJORANA et al., 2010).

A radiografia panorâmica é o exame mais comumente usado para investigação de achados orofaciais, visto que além do seu baixo custo, permite ampla utilização na clínica odontológica e oferecendo uma avaliação geral do complexo maxilomandibular (FISHMAN, 1979; EGHBALI-FATOURECHI, 2014). Imagens dessa natureza são úteis no diagnóstico de patologias ósseas e anomalias dentárias, que podem ser comuns na OI, como coroas bulbosas, condutos e câmaras pulpares parcialmente ou completamente obliteradas, raízes curtas e estreitas (BARROSO et al., 2009). A avaliação cefalométrica é uma importante ferramenta no estudo do complexo craniofacial sob uma vista lateral, fornecendo informações sobre tamanhos e formas dos seus componentes, suas orientações e posições relativas, tornando-se um importante instrumento para o diagnóstico e o planejamento do tratamento das deformidades craniofaciais (JUNIOR et al., 2005; PACHECO et al., 2012). Apesar de citados achados radiográficos de manifestações orais e craniofaciais em indivíduos com OI, não foram encontrados estudos prévios sobre a distribuição e prevalência dessas alterações nos diferentes tipos da síndrome, como também não está estabelecida a influência de outros fatores moduladores de risco para achados orais e craniofaciais, como o uso dos bisfosfonatos. Dessa maneira, o presente estudo realizou uma avaliação imaginológica de alterações dentárias e craniofaciais em indivíduos com osteogênese imperfeita.

2 OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Avaliar alterações dentárias e craniofaciais em exames por imagem de pacientes com osteogênese imperfeita (OI) e compará-los a indivíduos saudáveis.

2.2. Objetivos Específicos

- Avaliar a presença de correlação entre as alterações dentárias com variáveis de desfecho médico (tipos e severidade de OI; uso de bisfosfonato e seu tempo de administração) em indivíduos com OI.
- Avaliar aspectos cefalométricos craniofaciais em indivíduos com OI e comparar com indivíduos saudáveis.
- Verificar a presença de correlação entre aspectos cefalométricos craniofaciais com variáveis de desfecho médico (tipos e severidade de OI; uso de bisfosfonato e seu tempo de administração) em indivíduos com OI.

3. CAPÍTULOS

REGIMENTO INTERNO

Esta tese está baseada no Artigo 46 do Regimento Interno do Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal do Ceará que regulamenta o formato alternativo para dissertações de Mestrado, teses de Doutorado e permite a inserção de artigos científicos de autoria ou co-autoria do candidato. Por se tratar de pesquisas envolvendo seres humanos, o projeto de pesquisa dos trabalhos referente aos capítulos 1 e 2 foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará sob o protocolo nº 1520366, conforme o ofício eletrônico de 28 de abril de 2016 (Anexo A). Assim sendo, este trabalho de dissertação é composto por 2 artigos, sendo um submetido e outro a ser submetido para publicação, conforme descrito abaixo:

Capítulo 1: “Oro-dental alterations in osteogenesis imperfecta and its medical parameters as risk factors: a STROBE-compliant case-control study”

Revista: Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, and Oral Radiology
Qualis: A2 / Fator de Impacto: 1.495

Felipe Franco Marçal, Erlane Marques Ribeiro, Fábio Wildson Gurgel Costa, Cristiane Sá Roriz Fonteles, Gabriela Silva Teles, Paulo Goberlânio de Barros Silva, Cauby Maia Chaves Junior, Thyciana Rodrigues Ribeiro

Capítulo 2: “Craniofacial radiographic alterations and bisphosphonate use in osteogenesis imperfecta: a case-control study”

Revista: American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics
Qualis: A1 / Fator de Impacto: 1.985

Felipe Franco Marçal, Erlane Marques Ribeiro, Fábio Wildson Gurgel Costa, Cristiane Sá Roriz Fonteles, Jorge Luiz Moreira Freire Junior, Davi de Sá Cavalcante, Paulo Goberlânio de Barros Silva, Cauby Maia Chaves Junior, Thyciana Rodrigues Ribeiro

3.1 Capítulo 1

Oro-dental alterations in osteogenesis imperfecta and its medical parameters as risk factors: a STROBE-compliant case-control study

Felipe Franco Marçal^{1,2}, Erlane Marques Ribeiro^{3,4}, Fábio Wildson Gurgel Costa⁵, Cristiane Sá Roriz Fonteles⁶, Gabriela Silva Teles⁷, Paulo Goberlânio de Barros Silva^{1,2}, Cauby Maia Chaves Junior⁶, Thyciana Rodrigues Ribeiro^{5}*

¹PhD Candidate, Postgraduate Program in Dentistry, Department of Clinical Dentistry, Federal University of Ceará, Fortaleza, Brazil

² Professor, School of Dentistry, Christus University Center, Fortaleza, Brazil

³Professor, School of Medicine, Christus University Center, Fortaleza, Brazil

⁴Division of Genetics, Children's Hospital Albert Sabin, Fortaleza, Brazil

⁵Adjunct Professor, Department of Clinical Dentistry, Federal University of Ceará, Fortaleza, Brazil

⁶Titular Professor, Department of Clinical Dentistry, Federal University of Ceará, Fortaleza, Brazil

⁷Graduate Student, School of Medicine, Christus University Center, Fortaleza, Brazil

word count for the abstract: 199; word count for the manuscript: 4114; number of tables: 4; number of figures: 5; supplementary elements: 1.

Declarations of interest: none

*Corresponding author: Thyciana Rodrigues Ribeiro

Rua Alexandre Baraúna, 949, Rodolfo Teófilo, 60430-160, Fortaleza, Ceará, Brazil. Federal University of Ceará, ¹Postgraduate Program in Dentistry, School of Dentistry, Federal University of Ceará. Phone/Fax: +55 85 3366 8232. E-mail address: thyciana_odonto@yahoo.com.br

RESUMO

Objetivo: Este estudo teve como objetivo avaliar a prevalência de achados oro-dentais em radiografias panorâmicas de pacientes com osteogênese imperfeita (OI) e correlacionar esses resultados com dados epidemiológicos e médicos.

Desenho do estudo: Um estudo do tipo caso-controle foi conduzido com 24 pacientes diagnosticados com OI e 48 indivíduos controles pareados por sexo e idade. Dados demográficos, clínicos e relacionados à terapia com bisfosfonatos foram registrados. As variáveis apresentadas como resultados foram a presença ou ausência de alterações dentárias nas radiografias panorâmicas.

Resultados: OI tipo 4 demonstrou alta prevalência (62,5%) seguida do tipo 1 (37,5%). Em relação à gravidade clínica, a forma moderada foi a mais prevalente ($p = 0,028$). O tempo médio da terapêutica com pamidronato endovenoso foi de $6,6 \pm 4,4$ anos. A dentinogênese imperfeita foi observada em 75% dos indivíduos com OI, e este grupo mostrou uma alta prevalência de anormalidades dentárias em comparação aos controles ($p < 0,05$). A terapia com bisfosfonatos foi associada com alta prevalência de dentes ectópicos ($p = 0,007$) e impactação dentária ($p = 0,033$). A obliteração da polpa foi significativa em indivíduos tratados com bisfosfonato durante um período de 7 anos ($p = 0,026$).

Conclusão: O presente estudo encontrou uma prevalência estatisticamente significativa de alterações dentárias em pacientes com OI, além disso, a ocorrência de determinadas alterações foi influenciada pelo regime/pela terapia com bisfosfonato, o que pode indicar sua influência na fisiopatologia relacionada à dentina.

INTRODUÇÃO

A osteogênese imperfeita (OI) é caracterizada como um grupo heterogêneo de distúrbios genéticos raros, apresentando alterações no tecido conjuntivo¹ e uma incidência estimada de 15.000 – 20.000 recém-nascidos². Essa condição é comumente associada a mutações genéticas dominantes encontradas em genes ligados ao colágeno tipos I e II (*COL1A1* no cromossomo 17 e *COL1A2* no cromossomo 7, respectivamente), as quais implicam repercussões qualitativas e quantitativas relacionadas aos ossos.³ Sua classificação tem sido continuamente atualizada desde 1979, quando Sillence definiu pela primeira vez quatro grupos de indivíduos com OI com base em achados clínicos.^{4,5} Atualmente, estudos moleculares recentes identificaram um quinto novo tipo de OI associado ao calo hiperplásico, além da fragilidade óssea clássica.³

Clinicamente, indivíduos com OI, normalmente, apresentam alguns aspectos morfológicos craniofaciais que incluem face triangular, aumento do perímetro cefálico, deformidade esquelética classe III e más oclusões como mordida aberta e mordida cruzada. Acerca das anormalidades dentárias descritas na OI, a dentinogênese imperfeita é a alteração oral mais relatada, sendo comumente diagnosticada após a observação da presença de dentes amarelo-acastanhados ou até mesmo opalescentes durante o exame clínico intraoral.^{1,7} Nesse contexto semiológico, a radiografia panorâmica (RP) é um exame de imagem adequado que tem sido considerado como uma ferramenta clínica importante para o diagnóstico de alterações orofaciais na OI, complementando o exame clínico⁸, visto que é um exame acessível e de baixo custo, que permite uma avaliação geral do complexo maxilomandibular⁹. Radiograficamente, os dentes afetados podem apresentar coroas com aspecto bulboso, acentuada constrição na junção cimento-esmalte, raízes finas e estreitas, canais radiculares grandes, devido à formação defeituosa da dentina, e câmaras pulpares aumentadas, que podem progredir para um padrão de obliteração total ou parcial.^{7, 10-12}

O estudo de doenças raras (isto é, distúrbios esqueléticos como a OI) pode ser aperfeiçoado utilizando metodologias de caso-controle bem desenhadas, principalmente quando o objetivo do estudo é avaliar a associação de determinada exposição com as condições/manifestações de interesse. Além disso, a eficiência de estudos caso-controle, associada ao seu baixo custo e à possibilidade de obter resultados rápidos e avaliar doenças raras, podem superar suas limitações.¹³ Há uma escassez de dados acerca da prevalência de alterações dentárias em indivíduos acometidos por OI, de acordo com a classificação de Sillence, obtidas a partir de estudos caso-controle.¹⁵ Além disso, ainda não está clara a

influência da terapia com bisfosfonatos com a ocorrência de anormalidades dentárias na OI. Assim, este estudo caso-controle objetivou analisar a prevalência de achados dentários, por meio de radiografias panorâmicas, em pacientes com diagnóstico de OI e correlacionar esses resultados com dados epidemiológicos e médicos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Desenho do Estudo

Foi realizado um estudo de caso-controle seguindo o protocolo “*Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology*” (STROBE) (<https://www.strobestatement.org/>). Os casos foram representados por pacientes diagnosticados com OI, sob acompanhamento médico, e os controles foram compostos por indivíduos sem OI, pareados por sexo e idade. Essa pesquisa estava de acordo com o Comitê de Ética da Universidade Federal do Ceará (protocolo número 1.520.366) e com a Declaração de Helsink de 1975, atualizada em 2008. Todos os indivíduos concordaram voluntariamente em participar por meio da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

Contexto

Este estudo incluiu pacientes com OI atendidos na Clínica Escola de Odontologia da Universidade Federal do Ceará para avaliação odontológica, que é um serviço de referência do Nordeste brasileiro para atendimento de Pacientes com Necessidades Especiais. Os pacientes foram encaminhados principalmente do Hospital Infantil Albert Sabin, na cidade de Fortaleza, que é um serviço médico brasileiro de referência para diagnóstico e tratamento de OI. Outros encaminhamentos de pacientes ocorreram do Hospital Geral de Fortaleza e do centro médico Instituto Dr. José Frota. Além disso, os indivíduos controles pareados por sexo e idade foram recrutados no curso de Odontologia da Universidade Federal do Ceará.

Participantes

Os participantes foram recrutados de fevereiro de 2017 a julho de 2018. Os critérios de inclusão para voluntários do grupo OI foram indivíduos brasileiros, sem restrição quanto a sexo ou idade, com diagnóstico prévio de OI, confirmado por um geneticista. Além disso, os pacientes deviam ser capazes de compreender e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ou, se necessário, com a assinatura do responsável.

O grupo controle foi composto por indivíduos que atendiam aos seguintes critérios de inclusão: procedentes do Brasil, pareados por sexo e idade, não sindrômicos, aptos a compreender e assinar o termo de consentimento livre e esclarecido ou, se necessário, com a assinatura do responsável.

Voluntários de ambos os grupos (caso e controle) foram excluídos se preenchessem pelo menos um dos seguintes critérios: tratamento de má oclusão iniciado ou concluído, história prévia de trauma ou procedimento cirúrgico na região craniofacial, presença de algum distúrbio sistêmico (exceto OI) e gravidez.

Variáveis

Foram obtidos dados demográficos (gênero e idade), clínicos e relacionados ao regime com uso de bisfosfonato (via de administração e duração da terapia). Clinicamente, os pacientes com OI foram avaliados por meio de duas classificações baseadas nos estudos realizados por Silence e colaboradores.^{1,4,5} A classificação inicial proposta por Silence et al. (1979) foi atualizada na 9ª edição da nomenclatura de displasias esqueléticas como: tipo 1 (pacientes com crescimento normal, esclera azul, possibilidade de perda auditiva e alterações ósseas leves); tipo 2 (alterações ósseas generalizadas graves, causando morte neonatal); tipo 3 (fragilidade óssea grave sem levar à morte neonatal, cadeirante em idade muito precoce, esclera azul variável e presença de dentinogênese imperfeita); tipo 4 (fragilidade óssea variável, baixa estatura e ocorrência de dentinogênese imperfeita); e tipo 5 (fragilidade óssea moderada a grave com calcificação da membrana interóssea e / ou calos hipertróficos).¹⁶ Além disso, os pacientes foram classificados de acordo com a escala de gravidade da OI proposta por VAN DIJK e SILLENCE (2014), que incluem formas leves, moderadas, severas e extremamente severas.¹

Os dados das radiografias panorâmicas digitais foram obtidos por análise sistematizada. As seguintes variáveis foram investigadas: dentinogênese imperfeita, padrão de perda dentária (anodontia, hipodontia e oligodontia), câmaras pulpares apicalmente estendidas (taurodontismo), dentes ectópicos, microdontia, coroas bulbosas, radiolucência perirradicular, raízes residuais, reabsorção radicular externa, reabsorção radicular interna raízes estreitas e finas, retenção dentária, obliteração pulpar, impactação dentária, dilaceração radicular e morfologia do côndilo mandibular.

Fonte de Dados e Medições (ou parâmetros)

Os dados foram obtidos em prontuários hospitalares. Todas as variáveis foram, cuidadosamente, revisadas por um grupo de profissionais médicos liderado por uma geneticista com experiência no tratamento de pacientes com OI. Foi criada uma lista contendo as variáveis e, após a leitura dos prontuários, foi sinalizada “presença”, “ausência” ou “não relatado” quando apropriado. A idade e a duração da terapia com bisfosfonatos foram mensuradas em anos.

Radiografias panorâmicas foram utilizadas para avaliar a presença ou ausência de aspectos dentários específicos. Exames de imagem foram obtidos usando o equipamento Kodak K9000 3D (Kodak Dental Systems, Carestream Health, Toronto, Canadá) com escala de cinza de 14 bits (16384 tonalidades), tempo de exposição de 13,9 segundos e quilovoltagem / miliamperagem ajustada de acordo com o tamanho de cada indivíduo. As imagens foram exportadas em formato *Tagged Image File Format* (TIFF) sem compressão e avaliadas no *software* Adobe Photoshop CS5 (Adobe Systems Incorporated, EUA).

Viés

Para evitar/minimizar a ocorrência de viés neste estudo, foram considerados alguns aspectos.¹⁷ Foi realizado um cálculo amostral para evitar viés de seleção e estimar uma amostra razoável, considerando o OI como uma condição rara. Além disso, foram estabelecidos dois controles para cada caso (pareados por sexo e idade) como uma tentativa de diminuir a variabilidade dos achados no grupo controle, seguindo a literatura padrão-ouro para síndromes raras.¹⁸ Todas as variáveis médicas foram cuidadosamente revisadas por uma equipe médica liderada por uma geneticista para evitar qualquer possibilidade de viés de informação dos registros do paciente. Além disso, registrou-se o uso do bisfosfonato e seu tempo de administração, os quais foram considerados como possíveis fatores de confusão de viés na análise dos parâmetros médicos. Como esforço adicional para evitar erros de medida nesta pesquisa, os exames de imagem foram avaliados por um pesquisador com experiência na área de radiologia oral e maxilofacial, para verificar a confiabilidade dos exames de imagem.

Tamanho da Amostra

O tamanho da amostra foi baseado no estudo realizado por Waltimo-Sirén e colaboradores.¹⁹ Esses autores avaliaram parâmetros cefalométricos em pacientes com OI pareados com controles (proporção caso-controle de 1:2). Eles observaram que os indivíduos com OI apresentaram um valor reduzido estatisticamente significativo da variável cefalométrica SNA-Me ($62,1 \pm 7,8$ mm) em comparação aos indivíduos controles ($68,9 \pm 7,9$ mm). Assim, 24 casos e 48 controles foram necessários para realizar este estudo observacional, rejeitando estatisticamente a hipótese nula com poder de 90% e intervalo de confiança de 95%. Para este cálculo de amostra, o erro do tipo 1 associado ao teste foi de 0,05. O teste t de Student foi utilizado para avaliar a hipótese nula.

Variáveis Quantitativas

As variáveis quantitativas binárias foram sexo (codificado 0 ou 1 para masculino e feminino, respectivamente), via de administração do bifosfonato (codificada 0 ou 1 para não-intravenosa ou intravenosa, respectivamente) e variáveis relacionadas à radiografia panorâmicas (codificadas 0 ou 1 para ausência ou presença, respectivamente). As variáveis categorizadas foram a classificação de OI e a duração da terapia com bisfosfonatos.

Análise Estatística

Os dados coletados foram tabulados em um banco de dados do Microsoft Excel e exportados para o programa SPSS versão 20.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL) para análise. Os dados foram expressos como média e desvio padrão, submetidos ao teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov e, posteriormente, analisados pelo teste de Mann-Whitney (dados não-paramétricos), teste exato de Fisher (dados paramétricos) ou teste do qui-quadrado de Pearson (dados paramétricos). Os dados categóricos foram expressos em frequências absolutas e relativas. Além disso, foi adotado um modelo de regressão logística multinomial ajustado para uso de bifosfonatos. A significância estatística dos resultados foi determinada em um nível de $p < 0,05$.

A fim de verificar a confiabilidade das análises, dez radiografias panorâmicas foram analisadas com três semanas de intervalo, com o objetivo de avaliar o nível de confiabilidade intraxaminador com intervalo de confiança de 95%. A estatística Kappa de Cohen²⁰ foi aplicada para estabelecer um critério uniforme de avaliação por imagem quanto à presença ou ausência das variáveis estudadas, considerando valores ≤ 0 (sem concordância), 0,01–0,20

(nenhuma a leve), 0,21-0,40 (regular) 0,41 - 0,60 (moderada), 0,61-0,80 (substancial) e 0,81-1,00 (concordância quase perfeita).

RESULTADOS

Confiabilidade e Poder Estatístico

O coeficiente Kappa intra-examinador foi de 0,81 (concordância quase perfeita). Além disso, com base na prevalência de dentinogênese imperfeita encontrada em pacientes com OI, em comparação com pacientes controle (75% versus 0%), obteve-se uma amostra com poder de 99,8% para rejeitar a hipótese nula.

Características Gerais

Um total de 57 pacientes diagnosticados com OI foram selecionados para avaliação da elegibilidade do estudo (Figura 1). Desse total, 33 indivíduos foram excluídos por preencherem pelo menos um dos seguintes critérios de exclusão: recusaram-se a participar deste estudo (n = 25), pacientes com idade < 2 anos e que apresentavam falta de pescoço (n = 6), não retornou ao exame radiográfico panorâmico, mesmo após consentir em participar deste estudo (n = 2), e falta de cooperação durante a aquisição de imagens (n = 2). A amostra final foi composta por 24 voluntários com OI, os quais foram pareados por idade e sexo com 48 indivíduos sem OI.

Dados Demográficos e Médicos

A distribuição dos casos de OI (Tabela 1) foi semelhante quanto ao gênero (sexo masculino, n = 12; sexo feminino, n = 12) e esses pacientes apresentaram idade variando de 2 a 45 anos ($15,83 \pm 11,90$). Os indivíduos gênero masculino com OI apresentaram idade entre 7 e 39 anos ($17,2 \pm 10,8$) e as pacientes do sexo feminino apresentaram idade entre 2 e 45 anos ($14,5 \pm 12,3$).

De acordo com a classificação de Silence (Tabela 1), houve alta prevalência de OI tipo 4 (62,5%) seguida de tipo 1 (37,5%). Não houve tipos 2, 3 e 5 diagnosticados no grupo OI. Pacientes do sexo feminino (83,3%) e do sexo masculino (41,7%) apresentaram alta prevalência para os tipos 4 e 1, respectivamente. Pacientes com idade até 10 anos e mais de 10 anos foram prevalentes em OI tipos 1 (58,3%) e 4 (83,3%), respectivamente.

Houve diferença, estatisticamente significativa, entre os pacientes com OI quanto à classificação da gravidade ($p = 0,028$). A forma moderada foi a mais prevalente (58,3%), seguida pelas formas leve (37,5%) e grave (4,2%) (Tabela 1). Não houve casos diagnosticados com uma forma extremamente grave de OI. Pacientes do sexo feminino foram

associadas à forma moderada e indivíduos do sexo masculino a formas leves e graves ($p = 0,042$). Em pacientes com idade até 10 anos, houve alta prevalência para a forma leve (58,3%), enquanto pacientes com idade > 10 anos apresentaram alta prevalência para a forma moderada (75%).

Em todos os casos, o medicamento utilizado na terapia com bisfosfonatos foi o pamidronato endovenoso (IV) e o tempo médio de uso foi de $6,6 \pm 4,4$ anos, variando de 1,5 a 16 anos. Quanto à idade, não houve diferença estatisticamente significativa entre os pacientes com OI do sexo masculino ($8,4 \pm 5,9$ anos, variando de 1,5 a 16 anos) e feminino ($5,6 \pm 2,76$, variando de 1,8 a 10 anos) ($p = 0,233$). A Tabela 1 mostrou alta prevalência de terapia com bisfosfonato IV entre indivíduos com até 10 anos de idade (75%). O grupo da abordagem terapêutica com bisfosfonatos > 7 anos apresentou tempo médio de $13,2 \pm 3,7$ anos, sendo esse estatisticamente significativo ($p = 0,002$).

Alterações Dentárias nas Radiografias Panorâmicas

As radiografias panorâmicas mostraram uma diversidade de alterações dentárias de acordo com a classificação médica da OI, conforme ilustrado nas Figuras 1-5. O grupo com OI demonstrou uma alta prevalência de anormalidades dentárias em comparação ao grupo controle (Tabela 2) da seguinte forma: dentes ausentes na maxila ($p = 0,003$) e na mandíbula ($p = 0,046$), dentinogênese imperfeita ($p < 0,001$), câmaras pulpares apicalmente estendidas ($p = 0,034$), dente ectópico ($p = 0,049$), microdontia ($p = 0,001$), coroas bulbosas ($p < 0,001$), radiolucidez perirradicular ($p = 0,014$), raízes residuais ($p = 0,034$), raízes estreitas e finas ($p < 0,001$), obliteração pulpar ($p < 0,001$), impactação dentária ($p = 0,041$), dilaceração radicular ($p = 0,002$) e morfologia do côndilo mandibular alterada ($p < 0,001$). Em relação ao número de dentes perdidos no grupo OI, foi estatisticamente significativo em mandíbula posterior ($p = 0,002$) e maxila posterior ($p = 0,009$). Além disso, o modelo de regressão logística multinomial ajustado para terapia com bisfosfonatos mostrou ausência de dentes na maxila ($p = 0,023$; OR = 7,0), radiolucência perirradicular ($p = 0,016$; OR = 11,5), raízes residuais ($p = 0,002$; OR = 13,75), raízes estreitas e finas ($p < 0,001$; OR = 80,5), obliteração pulpar ($p = 0,001$; OR = 58,75), dilaceração radicular ($p = 0,003$; OR = 18,4) e morfologia do côndilo mandibular alterada ($p = 0,001$; OR = 58,75) como parâmetros independentes em relação ao uso de bisfosfonatos.

Em relação da influência da perda dentária na prevalência das variáveis estudadas de indivíduos com OI (Tabela 3), observou-se alta prevalência de dentinogênese imperfeita

somadas à hipodontia e oligodontia ($p < 0,001$), obliteração pulpar em conjunto com hipodontia ($p = 0,009$), e alteração na morfologia do côndilo mandibular com anodontia e hipodontia ($p = 0,008$).

De acordo com a Tabela 4, em pacientes que foram submetidos à terapia com bisfosfonato IV, foi encontrada uma alta prevalência de dentes ectópicos ($p = 0,007$) e impactação dentária ($p = 0,033$). Além disso, houve uma prevalência estatisticamente significativa de obliteração pulpar em indivíduos submetidos à terapia com bisfosfonatos durante um período superior a 7 anos ($p = 0,026$).

DISCUSSÃO

Segundo a Organização Mundial de Saúde, as síndromes raras mostraram uma incidência de cerca de 65 para 100.000 recém-nascidos. Já a OI mostrou taxas de incidência de 5 para 100.000²¹ e 7.4 para 100.000 recém-nascidos²², sendo considerada uma síndrome rara. Assim, esta pesquisa adotou um desenho metodológico de caso-controle com o objetivo de realizar uma avaliação plausível dos pacientes com OI, com base em um tamanho de amostra por meio de cálculo amostral. Estudos anteriores que avaliaram características orais em pacientes com OI incluíram amostras de conveniência.^{11,15,14, 23-26}

A OI é uma desordem esquelética incomum com padrão de mutação genética heterogêneo, que resulta em diferentes fenótipos clínicos e alterações orofaciais associadas, como observado na presente investigação. Essas alterações são achados relevantes, contribuindo para o entendimento do contexto etiopatogênico da OI. Historicamente, o diagnóstico de OI tem sido baseado em aspectos clínicos e radiográficos e os dados presentes destacam a importância das manifestações orofaciais em um contexto semiológico. De fato, os aspectos orofaciais da OI não foram apresentados na primeira descrição do distúrbio em 1849, em que os pacientes foram caracterizados pela presença de fragilidade óssea, esclera azul e surdez.²⁷ Posteriormente, alguns autores enfatizaram a dentinogênese imperfeita como um achado oral comum e deve ser cuidadosamente investigado nesta síndrome¹⁰, sendo introduzido pelo Silence em sua classificação.

Em relação aos aspectos demográficos (idade e sexo), o presente estudo não restringiu a idade diante da raridade dos pacientes com OI. Embora a idade tenha variado de 2 a 45 anos, observou-se predomínio de crianças e jovens, representando 75% da amostra final. Esse achado também é observado entre vários estudos com populações com OI que tiveram por foco aspectos oro-dentais^{11,15,14, 23-26}, o que difere de estudos que encontraram uma amostra

constituída principalmente por adultos, por avaliarem as alterações craniofaciais^{19,28}. Como o objetivo principal desse estudo foi analisar anormalidades relacionadas ao desenvolvimento dentário e outras condições adquiridas, supôs-se que a idade jovem seria adequada para a busca de alterações na dentição decídua e permanente conforme relatado na literatura.^{14,15} O sexo não mostrou diferença estatisticamente significativa entre os indivíduos com OI e sem OI, enquanto outros estudos demonstraram uma prevalência bem definida para o sexo masculino (M / F): 24/15¹⁵, 85/67²⁵, 74/54²⁶. Isso reforça a importância dos dados atuais, abordando um resultado incomum que pode refletir a variabilidade de apresentação da OI relacionada à geografia.

Todos os estudos disponíveis que investigaram parâmetros oro-dentários em OI utilizaram a classificação de Sillence^{11,14,15,25,26} que também foi adotada no presente estudo. A classificação utilizada nesta investigação estava de acordo com a atualização mais recente dos tipos de OI, que consideram a existência de uma forma clínica adicional.²⁹ O Tipo 5 “V” foi aceito pela comunidade médica na reunião de 2009 do Grupo de Nomenclatura Internacional para Transtornos Constitucionais ICHG do Esqueleto (INCDS).²⁶ De acordo com essa nova classificação, os tipos I-IV reproduzem os mesmos parâmetros diagnósticos da classificação de Sillence I-IV. Em contraste com estudos anteriores de OI^{15,19,25,26}, o presente estudo não encontrou nenhum paciente classificado como tipo II, III e V (tipo 1, n = 10; e tipo 4, n = 14).

Esse achado, provavelmente, reflete os diferentes padrões de mutação que foram mostrados em pacientes com OI. Além disso, o presente estudo realizou a caracterização dos pacientes estudados de acordo com a gravidade da apresentação clínica, que é um sistema de classificação recente proposto por Van Dijk e Sillence (2014)¹, sendo essa classificação não publicada em quaisquer outros estudos que avaliaram os aspectos oro-dentais da OI até o momento.

Estudos observacionais mostraram uma particular importância no campo da investigação epidemiológica.¹⁷ Por exemplo, estudos observacionais que avaliaram achados oro-dentais em pacientes com OI foram desenhados principalmente como coorte^{25, 26}, seguidos por estudos transversais não controlados¹¹ e estudos caso-controle^{14,15} que foram semelhantes à presente pesquisa. O método utilizado para realizar esta análise baseou-se em radiografias panorâmicas digitais, método esse bem relatado e validado em relatos prévios.^{25,25} Houve uma investigação que utilizou tomografias computadorizadas odontológicas para avaliar o desenvolvimento radicular entre esses pacientes¹⁵, uma vez que

os bisfosfonatos foram demonstrados como fator no atraso do desenvolvimento dentário em ratos tratados com ácido zoledrônico ou alendronato.^{30,31,32}

A dentinogênese imperfeita (DI) foi a alteração radiográfica mais encontrada entre os indivíduos com OI, representando 75% da amostra. Como manifestação odontológica clássica, sua incidência foi previamente estimada em 1975 como 1 caso para 6.000-8.000 indivíduos.³³ Trata-se de uma condição que apresenta alterações na dentina, que foram classificadas nos tipos Shield (I, II e III). A dentinogênese imperfeita tipo I de Shield está evidenciada em indivíduos com OI, enquanto o tipo II apresenta apenas alterações dentinárias não associadas a OI e o tipo III apresenta achados adicionais como exposição pulpar e coroas dentárias com aspecto de sino.³⁴ No presente artigo, DI foi restrita a OI, uma vez que não foi observada no grupo controle. Além disso, observou-se que a gravidade da OI foi um fator de risco para a ocorrência de DI, conforme encontrado por outros autores.³⁵

No presente estudo, não foram encontrados os tipos II e III de dentinogênese imperfeita, o que provavelmente reflete as complexas alterações genéticas relacionadas às mutações clássicas de OI relacionadas à deficiência de colágeno (genes *COL1A1* e *COL1A2*), bem como a família de glicoproteínas SIBLING.³⁶ Por outro lado, Falk et al. (1986) não relataram fenótipos diferentes de DI relacionados a mutações genéticas de OI.³⁷ Luder et al. (1996) estudaram a influência de alterações genéticas no fenótipo de DI.³⁸ Embora o tecido ósseo apresente modificações constitutivas devido a uma mutação no gene da cadeia de colágeno alfa 2 (I), foram observados efeitos menores nos tecidos dentais. Segundo esses autores, a exclusão das cadeias anormais de colágeno alfa 2 (I) pelos odontoblastos pode promover uma compensação desse defeito genético específico, podendo depender do estágio de desenvolvimento e/ou da taxa de formação da matriz extracelular. Por exemplo, é bem descrito na literatura que pacientes com OI geralmente apresentam anormalidades de colágeno no tecido dentinário, como aumento significativo de aminoácidos ácidos de acordo com o estudo clássico realizado por Gage et al. (1988).³⁹ Recentemente, também foram observadas anormalidades dentinárias em níveis histológicos mesmo em pacientes sem diagnóstico clínico-radiológico de DI.²⁵

Apesar de o DI ter sido considerado o principal achado dental em OI, a presente investigação caso-controle destaca a alta prevalência de outras alterações oro-dentárias que devem ser cuidadosamente avaliadas nesses indivíduos, como raízes estreitas e finas, e polpa apicalmente estendida. Além disso, a presença de coroas bulbosas apresentou dados estatisticamente significantes entre os pacientes com OI em comparação com o grupo

controle. Esse achado pode ser interpretado como um aspecto comum relatado na literatura, e os presentes autores acreditam que seja digno de nota enfatizar sua ocorrência como um achado radiológico orofacial precoce em radiografias panorâmicas; assim, seria adequado sua investigação para ajudar no processo de diagnóstico quando se suspeita de OI, especialmente em pacientes jovens. Aparentemente, não há estudos caso-controle publicados relacionados a OI que tenham avaliado essa variável desde sua primeira descrição por Shields (1978).³⁴ O presente trabalho também é relevante, pois mostrou alta prevalência de outras condições (obliteração pulpar, dilacerações radiculares, microdontia e morfologia do côndilo mandibular alteradas) que foram estatisticamente diferentes em comparação com o grupo controle.

Além disso, uma alta prevalência de dentes perdidos (aproximadamente 71%) foi um achado relevante entre os indivíduos avaliados do grupo OI, mostrando uma predileção por regiões posteriores dos maxilares, como relatado anteriormente.²⁶ Lukinmaa et al. (1987) já citaram essa característica como um aspecto oro-dental comum nesse distúrbio esquelético, descrevendo uma atenção especial à hipodontia.⁴⁰ De fato, a hipodontia foi mais prevalente que a oligodontia e a anodontia no estudo retrospectivo de coorte elaborado por Malmgren et al. (2016).²⁶ Na presente pesquisa, a ocorrência de oligodontia foi um achado significativo em comparação com a hipodontia em indivíduos com OI. É necessária cautela durante a interpretação dessas variáveis, especialmente em estudos observacionais que obtiveram seus dados, exclusivamente, a partir de registros de imagens, o que poderia ser uma fonte de viés. Assim, o presente desenho metodológico foi adequado para evitar esse potencial viés.

Este estudo também destaca o papel da terapia com bisfosfonatos como um fator de risco para a ocorrência de anormalidades dentárias em indivíduos com OI. O uso endovenoso de bisfosfonatos já estava relacionado ao retardo da erupção dentária em crianças portadoras de OI, provavelmente devido a um retardo relacionado ao uso de bisfosfonatos no processo de reabsorção radicular decídua¹⁵, com médias de atraso de 1,67 anos.¹⁴ O presente estudo reflete esse achado, uma vez que foi observada presença significativa de dentes ectópicos e impactação dentária em pacientes tratados com bisfosfonatos. De fato, a impactação dentária já havia sido relatada como um achado comum nesses indivíduos sindrômicos⁴¹, principalmente naqueles classificados como tipo III de acordo com a classificação de Sillence.²⁶ Supõe-se que alterações dentárias relacionadas ao uso de bisfosfonatos possam estar relacionadas ao mecanismo de ação desses fármacos que inibem a ação da farnesil-pirofosfato sintase (FPP sintase) nos osteoclastos⁴², podendo assim alterar o processo de erupção dentária.^{25,43} Por outro lado, os resultados apresentados também mostraram uma

associação estatisticamente significativa entre a obliteração pulpar e um período de administração de bisfosfonatos acima de 7 anos. Infere-se que o mecanismo de ação dos bisfosfonatos pode estar associado à produção antecipada de dentina secundária em pacientes submetidos a terapia medicamentosa mais prolongada; no entanto, estudos adicionais são necessários para confirmar essa hipótese. No contexto dos presentes resultados, Moraes et al. (2014) objetivaram analisar as alterações observadas em dentes humanos extraídos de áreas de osteonecrose induzida por bisfosfonatos. Eles encontraram uma alta prevalência de cálculos pulpares presos à dentina e pedras pulpares soltas na câmara pulpar e nos canais radiculares, além de calcificações lineares.⁴⁴

CONCLUSÕES

O presente estudo encontrou uma prevalência significativa de alterações dentárias em pacientes com OI, especialmente a ocorrência de dentinogênese imperfeita, quando comparados com indivíduos controles pareados, destacando a importância da investigação oral em pacientes clinicamente comprometidos. A terapia com bisfosfonatos foi associada à impactação dentária e a dentes ectópicos, e os pacientes submetidos a mais de 7 anos de tratamento apresentaram alta prevalência de obliteração pulpar. Esses achados podem indicar a influência dos bisfosfonatos na fisiopatologia relacionada à dentina. Em resumo, esses achados sugerem a necessidade de um exame sistemático de pacientes com OI, a fim de estabelecer intervenções preventivas orais, o que evitaria erros de diagnóstico, especialmente em pacientes jovens. Além disso, o papel da terapia com bisfosfonatos nos aspectos orodentários na OI requer estudos observacionais bem delineados em um contexto similar ao da presente investigação.

REFERÊNCIAS

1. F.S. Van Dijk, D.O. Sillence, Osteogenesis imperfecta: Clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment, *American Journal of Medical Genetics*. 164 (2014) 1470-81.
2. A. Forlino, W.A. Cabral, A.M. Barnes, J.C. Marini, New perspectives on osteogenesis imperfecta, *Nature Reviews Endocrinology*. 7 (2011) 540-57.
3. S. Tournis, A.D. Dede, Osteogenesis imperfecta - A clinical update, *Metabolism*. 80 (2018) 27-37.
4. D.O. Sillence, D.L. Rimoin, D.M. Danks, Clinical variability in osteogenesis imperfecta—Variable expressivity or genetic heterogeneity, *Birth Defects*. 15 (1979) 113–129.
5. D.O. Sillence, A. Senn, D.M. Danks, Genetic heterogeneity in osteogenesis Imperfecta, *J Med Genet*. 16 (1979) 101–116.
6. P.C. Chang, S.Y. Lin, K.H. Hsu, The craniofacial characteristics of osteogenesis imperfecta patients, *European Journal of Orthodontics*. 29 (2007) 232-7.
7. M. Koreeda-Miura, T. Onishi, T. Ooshima, Significance of histopathologic examination in the diagnosis of dentin defects associated with type IV osteogenesis imperfecta: Two case reports, *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*. 95 (2003) 85-9.
8. M. Shahbazian, C. Vandewoude, J. Wyatt, R. Jacobs. Comparative assessment of panoramic radiography and CBCT imaging for radiodiagnostics in the posterior maxilla, *Clinical Oral Investigations*. 18 (2014) 293-300.
9. A. Sharan, D. Madjar, Correlation between maxillary sinus floor topography and related root position of posterior teeth using panoramic and cross-sectional computed tomography imaging, *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*. 102 (2006) 375-81.
10. A.C. O’Connell J.C. Marini, Evaluation of oral problems in an osteogenesis imperfecta population, *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*. 87 (1999) 189-96.
11. A. Majorana, E. Bardellini, P.C. Brunelli, M. Lacaita, A.P. Cazzolla, G. Favia, Dentinogenesis imperfecta in children with osteogenesis imperfecta: A clinical and ultrastructural study, *International Journal of Paediatric Dentistry*. 20 (2010) 112-8.
12. F.W. Costa, F.N. Chaves, A.S. Nogueira, F.S. Rodrigues Carvalho, K.M. Pereira, L.M. Kurita, R.R. Rodrigues, C.S. Fonteles, Clinical aspects, imaging features, and

- considerations on bisphosphonate-related osteonecrosis risk in a pediatric patient with osteogenesis Imperfecta, *Case Rep Dent*. 2014 (2014) 1-5.
13. S. Lewallen, P. Courtright. Epidemiology in practice: case-control studies. *Community Eye Health*. 11 (1998) 57-8.
 14. A. Kamoun-Goldrat, D. Ginisty, M. Le Merrer, Effects of bisphosphonates on tooth eruption in children with osteogenesis Imperfecta, *European Journal of Oral Sciences*. 116 (2008) 195–198.
 15. I. Vuorimies, H. Arponen, H. Valta, O. Tiesalo, M. Ekholm, H. Ranta, M. Evälahti, O. Mäkitie, J. Waltimo-Sirén, Timing of dental development in osteogenesis imperfecta patients with and without bisphosphonate treatment, *Bone*. 94 (2017) 29 –33.
 16. L. Bonafe, V. Cormier-Daire, C. Hall, R. Lachman, G. Mortier, S Mundlos, G. Nishimura, L. Sangiorgi, R. Savarirayan, D. Sillence, J. Spranger, A. Superti-Furga, M. Warman, S. Unger, Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2015 revision, *American journal of medical genetics Part A*.167 (2015) 2869-92.
 17. G.P. Hammer, J. B. Prel, M. Blettner, Avoiding Bias in Observational Studies, *Deutsches Aerzteblatt Online*.106 (2009) 664-8.
 18. S. Rose, M. Van Der Laan, A double robust approach to causal effects in case-control studies, *American Journal of Epidemiology*.179 (2014) 663-9.
 19. J. Waltimo-Sirén, M. Kolkka, S. Pynnönen, K. Kuurila, I. Kaitila, O. & Kovero, Craniofacial features in osteogenesis imperfecta: A cephalometric study, *American Journal of Medical Genetics*. 133 (2005)142-50.
 20. J.R. Landis, G.G. Koch, The measurement of observer agreement for categorical data, *Biometrics*. 33 (1977) 159-74.
 21. P.E. Andersen, M. Hauge, Osteogenesis imperfecta: a genetic, radiological, and epidemiological study, *Clin Genet*. 36 (1989) 250-255.
 22. K. Lindahl, E. Åström, C.J. Rubin, G. Grigelioniene, B. Malmgren, Ö Ljunggren, A. Kindmark A. Genetic epidemiology, prevalence, and genotype-phenotype correlations in the Swedish population with osteogenesis imperfecta, *European Journal of Human Genetics*. 23 (2015) 1042-50.
 23. J. Rizkallah, S. Schwartz, F. Rauch, F. Glorieux, D.D. Vu, K. Muller, J.M. Retrouvey, Evaluation of the severity of malocclusions in children affected by osteogenesis imperfecta with the peer assessment rating and discrepancy indexes, *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 143 (2013) 336–341.

24. A.C. Apolinario, R. Sindeaux R., P.T. De Souza Figueiredo, A.T.B. Guimarães, Acevedo AC, Castro LC, Leite AF, Dental panoramic indices and fractal dimension measurements in osteogenesis imperfecta children under pamidronate treatment. *Dentomaxillofacial Radiology*. 45 (2016) 20150400.
25. K. Andersson, G. Dahllöf G, K. Lindahl, A. Kindmark, G. Grigelioniene, E. Åström, B. Malmgren, Mutations in COL1A1 and COL1A2 and dental aberrations in children and adolescents with osteogenesis imperfecta - A retrospective cohort study, *PLoS ONE*. 2017: 12 (2017) 0176466.
26. B. Malmgren, K. Andersson, K. Lindahl, A. Kindmark, G. Grigelioniene, V. Zachariadis, G. Dahllof, E. Astrom, Tooth agenesis in osteogenesis imperfecta related to mutations in the collagen type I genes, *Oral Diseases*. 23 (2016) 42–49.
27. B. Baljet, Aspects of the history of osteogenesis imperfecta (Vrolik's syndrome), *Annals of Anatomy*, 184 (2002)1-7.
28. O. Kovero, S. Pynnonen, K. Kuurila-Svahn, I. Kaitila, J. Waltimo-Sirén, Skull base abnormalities in osteogenesis imperfecta: a cephalometric evaluation of 54 patients and 108 control volunteers, *J Neurosurg.*;10 (2006) 361-70.
29. M.L. Warman, Cormier-Daire V, Hall C, Krakow D, Lachman R, LeMerrer M, Mortier G, Mundlos S, Nishimura G, Rimoin DL, Robertson S, Savarirayan R, Sillence D, Spranger J, Unger S, Zabel B, Superti-Furga A, Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision, *Am J Med Genet Part A*. 155 (2011) 943–968.
30. V. Bradaschia-Correa, L.F. Massa, V,E. Arana-Chavez. Effects of alendronate on tooth eruption and molar root formation in young growing rats, *Cell Tissue* 330 (2007) 475-485.
31. R.L. Grier 4th, G.E. Wise, Inhibition of tooth eruption in the rat by a bisphosphonate, *J Dent Res*. 77 (1998) 8-15.
32. T. Hiraga, T. Ninomiya, A. Hosoya, H. Nakamura, Administration of the bisphosphonate zoledronic acid during tooth development inhibits tooth eruption and formation and induces dental abnormalities in rats, *Calcif Tissue Int*. 86 (2010) 502-510.
33. C.J. Witkop: Hereditary defects of dentin, *Dent Clin North Am*. 19 (1975) 25-45.
34. E.D. Shields, D. Bixler, A.M. El-Kafrawy, A proposed classification for heritable human dentine defects with a description of a new entity, *Archives of Oral Biology*. 18 (1973) 543-53.
35. J.D. Hald, L. Folkestad, C.Z. Swan, J. Wanscher, M. Schmidt, H. Gjørup, D. HaubeK, C.H. Leonard, D.A. Larsen DA, J.O. Hjortdal, T. Harsløf, M. Duno M, Lund AM, Jensen

- JEB, Brixen K, Langdahl B. Osteogenesis imperfecta and the teeth, eyes, and ears - a study of non-skeletal phenotypes in adults, *Osteoporos Int.* 2018; 29:2781-89.
36. J.W. Kim, J.P. Simmer, Hereditary dentin defects, *Journal of Dental Research.* 86 (2007) 392-9.
 37. C. Falk, R. Schwartz, F. Ramirez, P. Tsipouras, Use of molecular haplotypes specific for the human pro alpha 2(I) collagen gene in linkage analysis of the mild autosomal dominant forms of osteogenesis Imperfecta, *Am J Hum Genet.* 38 (1986) 269-279.
 38. H.U. Luder, H. Van Waes, M. Raghunath, B. Steinmann, Mild dental findings associated with severe osteogenesis imperfecta due to a point mutation in the alpha 2(I) collagen gene demonstrate different expression of the genetic defect in bone and teeth, *J Craniofac Genet Dev Biol.* 16 (1996)156–63.
 39. J.P. Gage, M.J.O. Francis, R. Smith, Abnormal Amino Acid Analyses Obtained from Osteogenesis Imperfecta Dentin, *Journal of Dental Research.* 67 (1988) 1097-102.
 40. P.L. Lukinmaa, H. Ranta, K. Ranta, I. Kaitila, J. & Hietanen, Dental findings in osteogenesis imperfecta: II. Dysplastic and other developmental defects, *Journal of Craniofacial Genetics and Developmental Biology.* 7 (1987) 127-35.
 41. C.P. Chen, S.P. Lin, Y.N. Su, S.R. Chern, M.H. Lin, J.W. Su, W. Wang, Osteogenesis imperfecta type IV: Prenatal molecular diagnosis and genetic counseling in a pregnancy carried to full term with favorable outcome, *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology.* 51 (2012) 271-5.
 42. R.G.G. Russell, N.B. Watts, F.H. Ebetino, M.J. Rogers, Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy, *Osteoporosis International.* 19 (2008) 733-59.
 43. A.C. Apolinário, P.T. Figueiredo, A.T. Guimarães, A.C. Acevedo, L.C. Castro, A.P. Paula, A.F. Leite, Pamidronate affects the mandibular cortex of children with osteogenesis imperfecta, *Journal of Dental Research.* 94 (2015) 95S-102S.
 44. P.C.A. de Camargo Moraes, V.C.A. Silva, Tooth alterations in areas of bisphosphonate-induced osteonecrosis, *Clin, Oral Investig.* 19 (2015) 489–495.

ARQUIVOS SUPLEMENTARES**FIGURAS:**

Figura 1. Radiografia panorâmica de um paciente do sexo masculino de 17 anos de idade classificado com OI de severidade do tipo severa.



Figura 2. Radiografia panorâmica de um paciente do sexo masculino de 7 anos de idade classificado com OI de severidade do tipo suave.



Figura 3. Radiografia panorâmica de uma paciente do sexo feminino de 15 anos de idade classificada com OI de severidade moderada.

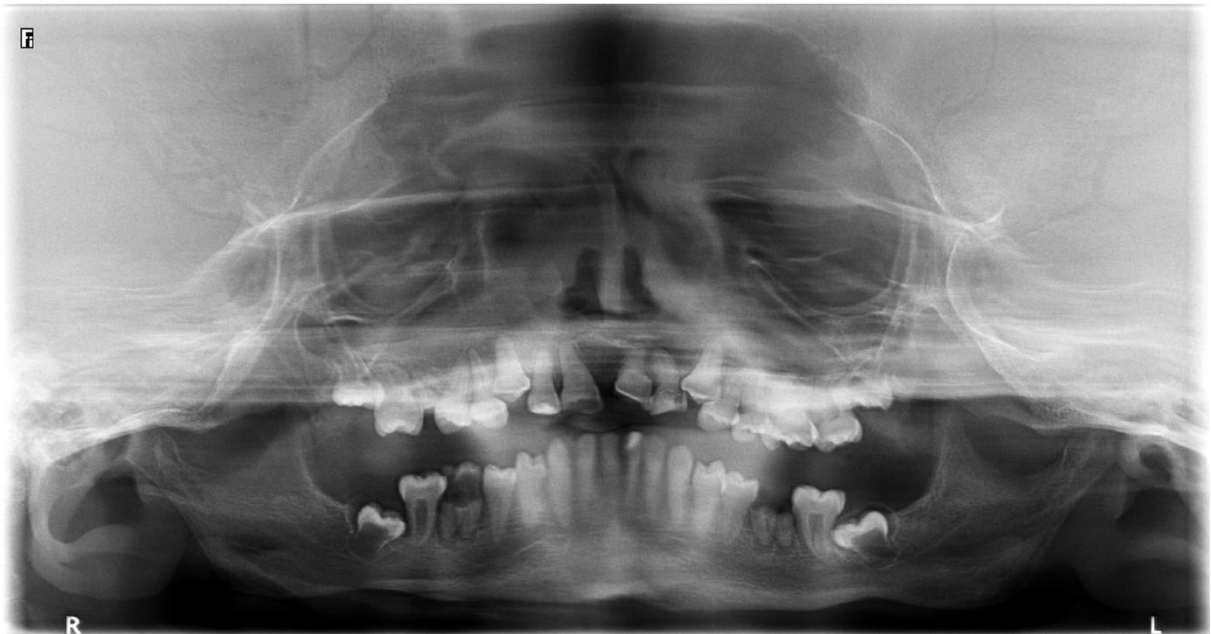


Figura 4. Radiografia panorâmica de uma paciente do sexo feminino de 15 anos de idade classificada com OI de severidade moderada.



Figura 5. Radiografia panorâmica de uma paciente do sexo feminino de 5 anos de idade classificada como OI tipo I.

Tabela 1. Caracterização da amostra em relação às classificações médicas e uso de bisfosfonatos.

Parâmetros	Total	Sexo			F:M razão	Idade (anos)		Média±DP
		Feminino	Masculino			Até 10	> 10	
OI - Tipo	I	9 (37.5%)	2 (16.7%)	7 (58.3%)	0.29	7 (58.3%)	2 (16.7%)	11.9±10.4
	IV	15 (62.5%)	10 (83.3%)	5 (41.7%)	2	4 (41.7%)	10 (83.3%)	18.2±12.5
	p-value*	0.382 ^a	0.089 ^a			0.089 ^a		0.216 ^b
OI – Grau de severidade	Moderada	9 (37.5%)	2 (16.7%)	7 (58.3%)*	0.29	7 (58.3%)	2 (16.7%)	11.9±10.4
	Leve	14 (58.3%)*	10 (83.3%)*	4 (33.3%)	2.5	5 (41.7%)	9 (75.0%)	18.3±12.9
	Severa	1 (4.2%)	0 (0%)	1 (8.3%)*	0	0 (0%)	0 (0%)	17.0±0.0
	p-value*	0.028^a	0.042^a			0.085 ^a		0.471 ^b
Uso de Bisfosfonatos	Não	9 (37.5%)	4 (33.3%)	5 (41.7%)	0.8	3 (25%)	6 (50%)	25.4±14.1*
	Sim	15 (62.5%)	8 (66.7%)	7 (58.3%)	1.14	9 (75%)	6 (50%)	10.1±4.9
	p-value*	0.382 ^a	1.000 ^a			0.400 ^a		0.001^b
Duração da terapia com Bisfosfonatos (anos)	Até 7	7 (46.7%)	5 (62.5%)	2 (28.6%)	2.5	6 (66.7%)	1 (16.7%)	6.4±3.2
	>7	8 (53.3%)	3 (37.5%)	5 (71.4%)	0.6	3 (33.3%)	5 (83.3%)	13.2±3.7*
	p-valor*	1.000 ^a	0.315 ^a			0.119 ^a		0.002 ^b

*p<0.05; ^a Teste exato de Fisher ou Teste qui-quadrado de Pearson (n, %); ^bTeste de Mann-Whitney.

Tabela 2. Análise estatística bivariada e multivariada entre os grupos controle e OI quanto aos aspectos dentários.

	Control	OI	p-value ^a	p-value ^b	Adjusted OR
Dente ausente maxilar	16 (33.3%)	17 (70.8%)	0.003	0.023	7 (1.3-37.64)
Dente ausente mandibular	20 (41.7%)	16 (66.7%)	0.046	0.179	2.8 (0.62-12.59)
Dentinogênese imperfeita	0 (0%)	18 (75%)*	<0.001	1.000	1.62 (0.16-16.28)
Câmara pulpar estendida apicalmente	0 (0%)	3 (12.5%)*	0.034	1.000	1.23 (0.12-12.37)
Dente ectópico	8 (16,7%)	9 (37.5%)*	0.049	0.995	3.45 (0.34-34.5)
Microdontia	0 (0%)	6 (25%)*	0.001	1.000	6.32 (0.63-63.28)
Coroas bulbosas	0 (0%)	9 (37.5%)*	<0.001	1.000	1.87 (0.18-18.72)
Radiolucência Perirradicular	2 (4.2%)	6 (25%)*	0.014	0.016	11.5 (1.59-83.9)
Raiz residual	4 (8.3%)	7 (29.2%)*	0.034	0.002	13.75 (2.59-72.77)
Reabsorção radicular externa	1 (2.1%)	1 (4.2%)	1.000	0.227	5.87 (0.33-103.76)
Reabsorção radicular interna	0 (0%)	1 (4.2%)	0.333	1.000	2.29 (0.22-29.2)
Raízes estreitas e finas	2 (4.2%)	16 (66.7%)*	<0.001	<0.001	80.5 (9.71-667.39)
Retenção dentária	4 (8.3%)	3 (12.5%)	0.679	0.788	1.37 (0.13-13.95)
Obliteração pulpar	1 (2.1%)	10 (41.7%)*	<0.001	0.001	58.75 (5.45-633.11)
Impactação dentária	8 (16.7%)	10 (41.7%)*	0.041	0.677	1.6 (0.17-14.63)
Dilaceração radicular	2 (4.2%)	8 (33.3%)*	0.002	0.003	18.4 (2.66-127.03)
Alteração na morfologia do côndilo da mandíbula	1 (2.1%)	11 (45.8%)*	<0.001	0.001	58.75 (5.42-633.11)

*p<0.05; ^a Teste exato de Fisher ou *Teste qui-quadrado de Pearson*; ^b Modelo de regressão logística multinomial ajustado para terapia com bisfosfonatos.

Tabela 3. Análise estatística bivariada entre variáveis demográficas e classificação das ausências dentárias em indivíduos com OI.

	Oligodontia	Hipodontia	p-valor
Total	12 (75%)	4 (25%)	0.172
Sexo			
Feminino	5 (29.4%)	3 (60%)	0.309
Masculino	12 (70.6%)	2 (40%)	
F:M razão	0.60	1.50	
Idade (anos)			
Até 10	9 (52.9%)	2 (40%)	1.000
> 10	8 (47.1%)	3 (60%)	
Média±DP	16.5±11.0	27.8±21.0	0.119
OI - Tipo			
I	4 (41.7%)	1 (25%)	1.000 ^a
IV	7 (58.3%)	3 (75%)	
OI – Grau de severidade			
Moderada	5 (41.7%)	1 (25%)	0.196 ^a
Leve	7 (58.3%)	2 (50%)	
Severa	0 (0.0%)	1 (25%)	
Uso de Bisfosfonatos	8 (27.6%)	2 (22.2%)	1.000 ^a
Duração da terapia com Bisfosfonatos (anos)			
Até 7	2 (25%)	1 (50%)	1.000 ^a
> 7	6 (75%)	1 (50%)	
Média±DP	6.8±3.4	8.9±10.1	0.592 ^b

*p<0.05; Teste exato de Fisher ou *Teste qui-quadrado de Pearson*; ^bTeste de Mann-Whitney.

Table 4. Análise estatística bivariada entre entre parâmetros dentários e médicos em pacientes com OI.

	OI types			OI severity forms				Bisphosphonate use			Bisphosphonate therapy period (years)		
	1	4	P-value*	Moderate	Mild	Severe	P-value*	No	Yes	P-value*	Up to 7	> 7	P-value*
Câmara pulpar estendida apicalmente	1 (11.1%)	2 (13.3%)	0.692	2 (11.1%)	2 (14.3%)	0 (0%)	0.905	1 (11.1%)	2 (13.3%)	0.692	0 (0%)	2 (25%)	0.467
Dente ectópico	4 (44.4%)	5 (33.3%)	0.678	4 (44.4%)	4 (28.6%)	1 (100%)	0.312	0 (0%)	9* (60%)	0.007	4 (57.1%)	5 (62.5%)	0.678
Microdontia	2 (22.2%)	4 (26.7%)	1	2 (22.2%)	4 (28.6%)	0 (0%)	0.792	3 (33.3%)	3 (20%)	0.635	0 (0%)	3 (37.5%)	0.2
Coroas bulbosas	2 (22.2%)	7 (46.7%)	0.389	2 (22.2%)	7 (50%)	0 (0%)	0.297	4 (44.4%)	5 (33.3%)	0.678	1 (14.3%)	4 (50%)	0.282
Radiolucência Perirradicular	2 (22.2%)	4 (26.7%)	1	2 (22.2%)	4 (28.6%)	0 (0%)	0.792	3 (33.3%)	3 (20%)	0.635	0 (0%)	3 (37.5%)	0.2
Raiz residual	1 (11.1%)	6 (40%)	0.191	1 (11.1%)	6 (42.9%)	0 (0%)	0.212	5 (55.6%)	2 (13.3%)	0.061	1 (14.3%)	1 (12.5%)	1
Reabsorção radicular externa	0 (0%)	1 (6.7%)	1	0 (0%)	1 (7.1%)	0 (0%)	0.689	1 (11.1%)	0 (0%)	0.375	0 (0%)	0 (0%)	1
Reabsorção radicular interna	0 (0%)	1 (6.7%)	1	0 (0%)	1 (7.1%)	0 (0%)	0.689	1 (11.1%)	0 (0%)	0.375	0 (0%)	0 (0%)	1
Raízes estreitas e finas	5 (55.6%)	11 (73.3%)	0.412	5 (55.6%)	11 (78.6%)	0 (0%)	0.183	7 (77.8%)	9 (60%)	0.657	4 (57.1%)	5 (62.5%)	1
Retenção dentária	2 (22.2%)	1 (6.7%)	0.533	2 (22.2%)	1 (7.1%)	0 (0%)	0.525	1 (11.1%)	2 (13.3%)	1	0 (0%)	2 (25%)	0.467
Obliteração pulpar	2 (22.2%)	8 (53.3%)	0.21	2 (22.2%)	8 (57.1%)	0 (0%)	0.174	5 (55.6%)	5 (33.3%)	0.403	0 (0%)	5 (62.5%)	0.026
Impactação dentária	4 (44.4%)	6 (40%)	1	4 (44.4%)	5 (35.7%)	1 (100%)	0.442	1 (11.1%)	9* (60%)	0.033	4 (57.1%)	5 (62.5%)	1
Dilaceração radicular	4 (44.4%)	4 (26.7%)	0.412	4 (44.4%)	3 (21.4%)	1 (100%)	0.183	4 (44.4%)	4 (26.7%)	0.412	1 (14.3%)	3 (37.5%)	0.569
Alteração na morfologia do côndilo da mandíbula	3 (33.3%)	8 (53.3%)	0.423	3 (33.3%)	8 (57.1%)	0 (0%)	0.344	4 (55.6%)	6 (40%)	0.675	1(14.3%)	5 (62.5%)	0.119

*p<0.05; Teste exato de Fisher ou *Teste qui-quadrado de Pearson*

3.1 Capítulo 2

Craniofacial radiographic alterations and byphosphonate use in osteogenesis imperfecta: a case-control study

Felipe Franco Marçal^{1,2}, Erlane Marques Ribeiro MD, MS, PhD^{3,4}, Fábio Wildson Gurgel Costa DDS, MS, PhD⁵, Davi de Sá Cavalcante DDS, MS¹, Paulo Goberlânio de Barros Silva DDS, MS, PhD^{1,2}, Jorge Luiz Moreira Freire Júnior⁶, Cauby Maia Chaves Junior DDS, MS, PhD⁷, Cristiane Sá Roriz Fonteles DDS, MS, PhD⁷, Thyciana Rodrigues Ribeiro DDS, MS, PhD^{5}*

¹PhD Candidate, Postgraduate Program in Dentistry, Department of Clinical Dentistry, Federal University of Ceará, Fortaleza, Brazil

² Professor, School of Dentistry, Christus University Center, Fortaleza, Brazil

³Professor, School of Medicine, Christus University Center, Fortaleza, Brazil

⁴Division of Genetics, Children's Hospital Albert Sabin, Fortaleza, Brazil

⁵Adjunct Professor, Department of Clinical Dentistry, Federal University of Ceará, Fortaleza, Brazil

⁶Graduate Student, School of Dentistry, Federal University of Ceará, Fortaleza, Brazil.

⁷Full Professor, Department of Clinical Dentistry, Federal University of Ceará, Fortaleza, Brazil

word count for the abstract: 253; word count for the manuscript: 5714; number of table/chars: 4; number of figures: 7; supplementary elements: 0.

Declarations of interest: none

*Corresponding author: Thyciana Rodrigues Ribeiro

Rua Monsenhor Furtado s/n, Rodolfo Teófilo, 60430-350, Fortaleza, Ceará, Brazil. Federal University of Ceará, ¹Postgraduate Program in Dentistry, School of Dentistry, Federal University of Ceará. Phone/Fax: +55 85 3366 8232. E-mail address: thyciana_odonto@yahoo.com.br

RESUMO

Introdução: Osteogênese imperfeita (OI) é uma nomenclatura representativa de um grupo heterogêneo de desordens raras repercutindo principalmente na fragilidade óssea e nas deformações esqueléticas.

Objetivo: Objetivou-se analisar as alterações craniofaciais de pacientes portadores de osteogênese imperfeita.

Materiais e Métodos: A partir de um modelo caso-controle seguido do *checklist* STROBE, 26 pacientes com diagnóstico médico de OI (GOI) e 52 pacientes não-sindrômicos pareados por sexo e idade (GCON) foram avaliados quanto a características craniofaciais através de telerradiografia lateral. Dados demográficos e médicos foram avaliados através de prontuários por uma equipe médica liderada por uma geneticista experiente. Um único examinador realizou todas as análises cefalométricas dos pacientes através do *Software* Radiocef Studio 2.0®.

Resultados: Os pacientes estudados com OI, no geral, possuem neurocrânio e faces reduzidas em dimensões sagitais e horizontais ($p < 0,05$). Indivíduos OI tipo 4 comparados a voluntários à OI tipo 1 apresentaram reduzidos: neurocrânio anterior ($p = 0,031$), altura occipital ($p = 0,040$) e ângulo da base do crânio ($p = 0,001$). O paciente com OI tipo 4 apresentou redução significativa: altura de face inferior ($p = 0,045$) e superior posterior ($p = 0,012$), SNA ($p = 0,001$) e ângulo do plano palatino ($p = 0,022$). Neurocrânio posterior ($p = 0,002$) e comprimento palatino ($p = 0,048$) reduzidos estiveram mais prevalentes em pacientes com OI que faziam uso de bisfosfonatos. Além disso, o seu tempo de uso apresentou correlação inversa moderada com ANB ($r = -0,537$, $p = 0,032$), e correlação direta forte com a diferença esquelética de Harvold ($r = 0,724$, $p = 0,002$).

Conclusões: Portanto, pacientes portadores de OI, principalmente tipo 4, possuem alterações craniofaciais com medidas em sua maioria reduzidas em relação ao grupo controle e mais comuns em pacientes que fazem uso de bisfosfonatos.

Palavras-chaves: Osteogênese Imperfeita, Radiografia odontológica, Cefalometria.

INTRODUÇÃO

A osteogênese imperfeita (OI) compreende um grupo heterogêneo de desordens raras de origem genética que atingem o tecido conjuntivo com severidade amplamente variável, apresentando como característica mais relevante a fragilidade óssea. Esses achados são caracterizados, principalmente, devido a mutações dominantes presentes em um dos genes que guiam a formação do colágeno tipo I: *COL1A1* no cromossomo 17 e *COL1A2* no cromossomo 7, levando a alterações quantitativas ou qualitativas dessa proteína, que resultam nessa fragilidade óssea.¹ Além da falha na matriz orgânica óssea, observa também atraso no desenvolvimento ósseo e presença de deformidades esqueléticas, incluindo alterações craniofaciais.² O complexo craniofacial já recebeu destaque nos primeiros relatos da OI, em que foi descrito o “rosto triangular”³. Essas manifestações encontradas variam de acordo com a classificação e com o grau de severidade, sendo comumente descritas como face com formato triangular, osso occipital e frontal salientes e presença de má oclusão classe III em 75% dos casos^{4,5}. Quanto à incidência, é relatado que a OI possui 1 em cada 15.000 a 20.000 nascimentos nos Estados Unidos.⁶ Além disso, a Associação Brasileira de Osteogênese Imperfeita estimou cerca de 12 mil pessoas afetadas no Brasil por ano⁷.

Para identificar a distribuição dos diversos achados clínicos-radiográficos, Sillence et al. (1979 a,b)⁸ elencou 4 tipos de OI, essa classificação foi atualizada pela nova classificação de Tournis e Dede (2018)⁴, que adicionou o tipo 5 validado na nona edição da nomenclatura das displasias esqueléticas, ficando substituídos assim os números romanos (I-IV) pelos arábicos (1-5). O tipo 1 apresenta uma forma branda da doença, com ausência de grandes deformações ósseas, sendo o tipo mais comumente observado. Também pode ser identificado nesse tipo fraturas vertebrais e leve escoliose, estatura normal ou pouco afetada, como também hiper mobilidade articular, escleras azuladas, perda auditiva e dentinogênese imperfeita tipo 1^{1,9}. Pacientes com OI tipo 2, comumente morrem no período perinatal; estes apresentam extrema fragilidade óssea, frequentemente, devido à insuficiência respiratória

resultante das múltiplas fraturas das costelas. O tipo 3 é a forma mais severa, apresentando deformidades ósseas progressivas. Além disso, esse tipo apresenta baixa estatura, fraturas múltiplas que podem levar à dificuldade respiratória, sendo com dentinogênese imperfeita um achado comum⁹. O grupo com maior diversidade clínica é o tipo 4 e inclui os indivíduos que não estão enquadrados nitidamente nos outros três tipos. Esse tipo de OI está associado à fragilidade óssea de leve à moderada. Arqueamento dos membros inferiores, escoliose leve à moderada e dentinogênese imperfeita podem estar presentes⁹. O tipo 5 é caracterizado por fragilidade óssea de moderada a severa, calos hipertróficos em locais de fratura e calcificação das membranas intraósseas^{9,10}.

Há relatos prévios de que os BF possam interferir na morfologia do complexo craniofacial, porém é citada também ausência de busca científica por esses critérios¹⁴, evidenciando a importância dos achados encontrados. A terapêutica com bisfosfonatos para redução de fraturas ósseas já tem sido estudada e validada na melhora de qualidade de vida de crianças¹⁵ e adultos¹⁶. Essa estabilidade, é advinda do aumento da densidade óssea, principalmente através da redução da atividade osteoclástica. Durante o desenvolvimento craniofacial, além da participação no desenvolvimento e remodelação dos ossos endocondrais, os osteoclastos são essenciais para a esfoliação dos dentes decíduos e erupção dos dentes permanentes, além da reabsorção das superfícies internas dos ossos endocondrais, criando espaço para o desenvolvimento do neurocrânio, por exemplo¹⁵.

Para avaliações de alterações do complexo craniofacial, o exame cefalométrico é uma importante ferramenta que, fornecendo informações sobre tamanhos e formas das estruturas ósseas suas orientações e posições relativas, tornando-se um importante instrumento para o diagnóstico e o planejamento do tratamento das deformidades craniofaciais.^{17,18} Apesar de descritos diversos achados radiográficos de manifestações orais e craniofaciais em indivíduos com OI, ainda não está estabelecida na literatura a distribuição e prevalência dessas alterações¹⁴; além disso apenas um estudo investiga padrões craniofaciais diferentes entre os tipos de OI. Dessa forma, o objetivo do presente artigo é avaliar alterações craniofaciais presentes em telerradiografias de pacientes portadores de osteogênese imperfeita a partir de um modelo do estudo caso-controle com protocolo STROBE, e compará-los a indivíduos não-sindrômicos saudáveis. Ademais, identificar dados médicos desses pacientes com OI como um possível fator de risco para alterações craniofaciais.

MATERIAIS E MÉTODOS

Desenho do Estudo

O protocolo STROBE (<https://www.strobestatment.org/>) foi seguido como guia. Essa pesquisa teve aprovação do comitê sob protocolo número 1.520.366. Pacientes ou seus responsáveis assinaram termos de consentimento livre e esclarecido (TCLE) para participarem da pesquisa, caracterizando a amostra desse estudo caso-controle com 26 pacientes com OI e 52 pacientes sem OI pareados por sexo e idade.

Contexto

O principal centro hospitalar de fluxo de encaminhamento desses pacientes com OI foi o Hospital Infantil Albert Sabin, na cidade de Fortaleza, serviço médico esse de referência brasileira para diagnóstico e tratamento de OI. O Hospital Geral de Fortaleza e o centro médico Instituto Dr. José Frota também foram centros de origem de alguns pacientes da nossa amostra. O atendimento desses pacientes para triagem clínica foi realizado em uma clínica escola especializada para atendimento a pacientes com necessidades especiais do curso de Odontologia da Universidade Federal do Ceará. Além disso, os indivíduos controles pareados por sexo e idade foram recrutados no curso de Odontologia da Universidade Federal do Ceará.

Participantes

A data de recrutamento dos participantes foi de fevereiro de 2017 a julho de 2018. Nesse período, foram incluídos brasileiros com diagnóstico médico de OI em qualquer idade por uma geneticista com experiência nesse tipo de paciente. Por outro lado, para o grupo controle foram recrutados indivíduos brasileiros não sindrômicos que estivessem aptos a assinar o TCLE ou menores de idade, cujos responsáveis legais pudessem assinar esse termo. Como critérios de exclusão para todos os grupos, foram determinados: tratamento ortodôntico ou orto-cirúrgico iniciado ou concluído, história de trauma ou cirurgia em região de face ou crânio, gravidez ou qualquer doença sistêmica.

Variáveis

Foram tabuladas a partir da avaliação dos pacientes dados de sexo e idade, tratamento com bisfosfonato, via de administração e duração da terapia. Além disso, foram tabuladas as duas classificações: clássica de Sillence e a de severidade de Van Dijk e Sillence. A classificação inicial proposta por Sillence et al. (1979) foi atualizada na nona edição da

nomenclatura das displasias esqueléticas como sendo: tipo 1 (pacientes com crescimento normal, esclera azul, possibilidade de perda auditiva e alterações ósseas leves); tipo 2 (alterações ósseas generalizadas graves causando morte neonatal); tipo 3 (fragilidade óssea grave sem levar à morte neonatal, cadeirante em idade muito precoce, esclera azul variável e presença de dentinogênese imperfeita); tipo 4 (fragilidade óssea variável, baixa estatura e ocorrência de dentinogênese imperfeita); e tipo 5 (fragilidade óssea moderada a grave com calcificação das membranas interósseas e / ou calos hipertróficos)¹⁶. Além disso, os pacientes foram classificados de acordo com a escala de gravidade da OI proposta por Van Dijk e Sillence (2014), que incluíram formas leves, severas e extremamente severas.

As seguintes variáveis cefalométricas foram avaliadas a partir de achados de medidas lineares (figura 1) e angulares (figura 2) segundo o método proposto por Waltimo-Sirén et al. (2004): grau de Witts (A'-B'); neurocrânio anterior (medida l); neurocrânio posterior (medida m); altura do neurocrânio (medida n); altura da região occipital (medida q); ângulo da base do crânio (N-S-Ba); ângulo facial (NS.MeMB); altura facial anterior (N-Me); altura facial superior (N-ENA); altura facial posterior (S-Go); altura facial posterior superior (SN-ENP); angulação entre os maxilares (ENAENP.MbMe); inclinação da maxila em graus (ENA-ENP/S-N); comprimento da maxila (ENA-ENP); comprimento do corpo mandibular em milímetros (Go-Me); posição sagital da maxila em graus (SNA); posição sagital da mandíbula em graus (SNB); relação sagital entre os maxilares em graus (ANB); comprimento do ramo mandibular em mm (CdGo); comprimento maxilar de acordo com Harvold (Hmax); comprimento mandibular de acordo com Harvold (Hmand); diferença de Harvold em mm (Hman-Hmax); inclinação dos incisivos superiores em relação a base do crânio em graus (1.NS); inclinação dos incisivos superiores com relação ao plano palatino (1.PP); inclinação dos incisivos inferiores ao plano mandibular (1.PM); distância dos incisivos superiores ao plano palatino (1-PP); ângulo goníaco (Me-Mb; Rs-Ri); distância dos incisivos superiores em relação ao plano mandibular (6-PM); distância dos incisivos inferiores em relação ao plano mandibular (1-PM); distância dos molares em relação ao plano palatino (6-PP). Os 33 parâmetros cefalométricos estão descritos nas figuras 3,4,5,6 e 7.

Fonte de dados/ Mensuração

Os dados foram obtidos nos prontuários hospitalares. Todas as variáveis foram, cuidadosamente, revisadas por um grupo de profissionais médicos liderado por um geneticista com experiência no tratamento de pacientes com OI. Uma lista contendo as variáveis foi

criada e, após a leitura dos prontuários, foi sinalizada “presença”, “ausência” ou “não relatado” quando apropriado. A idade e a duração da terapia com bisfosfonatos foi mensurada em anos.

A partir de telerradiografias laterais, foram tabulados dados contínuos em mm ou em graus. O equipamento utilizado foi o Kodak K9000 3D (Kodak Dental Systems, Carestream Health, Toronto, Canadá) com escala de cinza de 14 bits (16384 tonalidades), tempo de exposição, quilovoltagem e miliamperagem ajustadas para cada indivíduo. As imagens foram exportadas em formato JPG sem compressão e avaliadas no *software* Radiocef Memory 2.0®. (Radio Memory, Belo Horizonte, Brasil).

Vieses

Foi avaliada uma amostra de conveniência, em que dois controles para cada paciente com OI foram recrutados pareados por sexo e idade como uma tentativa de diminuir a variabilidade dos achados no grupo controle, seguindo a literatura padrão-ouro para síndromes raras. A fim de se evitar possibilidade de viés de informação dos registros do paciente, todos os prontuários foram avaliados por uma geneticista com experiência clínica no diagnóstico de OI. Foi registrado ainda o uso do bisfosfonato e seu tempo de administração, os quais foram considerados como possíveis fatores de confusão ou vieses na análise dos parâmetros médicos. Além disso, os exames de imagem foram avaliados por um pesquisador com experiência na área de radiologia oral e maxilofacial, para avaliar a confiabilidade dos exames de imagem previamente às análises.

Tamanho da Amostra

O tamanho da amostra foi realizado a partir de um recrutamento de conveniência, no qual foram contactados 57 pacientes a partir de prontuários hospitalares, representativos de uma amostra da região Norte e Nordeste Brasileiro. Desses, 33 pacientes puderam comparecer à triagem clínica, em que 6 foram excluídos na fase de indicação da radiografia e 3 excluídos após a tomada radiográfica, totalizando uma amostra de 26 pacientes com OI. As razões das exclusões e os pacientes recrutados em cada fase encontram-se descritas no fluxograma da figura 8.

Análise Estatística

Os dados, após coletados, foram tabulados em tabela do software Microsoft Excel® versão 2010. Os dados foram submetidos à análise estatística, sendo utilizado para esse fim, o software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versão 20.0, ambiente Windows®. Nesse estudo, foram utilizadas as estatísticas descritivas (média e desvio padrão) e frequência dos dados. Para a verificação da existência de normalidade dos dados foi utilizado o teste não-paramétrico de Kolmogorov-Smirnov. Foram utilizados os testes t de Student ou ANOVA/Bonferroni. Além disso, correlação de Pearson dos achados cefalométricos para o tempo de uso de BF foi realizada. O nível de significância estatística adotado para todos os testes foi de 5% ($p < 0,05$). A estatística Kappa de Cohen foi aplicada para estabelecer um critério uniforme de avaliação por imagem nas variáveis cefalométricas a fim de verificar a confiabilidade das análises. Assim, dez telerradiografias laterais foram analisadas com três semanas de intervalo, com o objetivo de avaliar o nível de confiabilidade intra-examinador com intervalo de confiança de 95%, considerando valores ≤ 0 (sem concordância), 0,01–0,20 (nenhuma a leve), 0,21-0,40 (regular) 0,41 - 0,60 (moderada), 0,61-0,80 (substancial) e 0,81-1,00 (concordância quase perfeita).

RESULTADOS

A amostra foi composta por 78 pacientes, sendo 42 do sexo feminino e 36 do sexo masculino. Desse total, 26 apresentavam diagnóstico médico de OI, em que um paciente foi retirado do estudo porque não apresentava características clássicas de OI. As medidas lineares foram expressas em mm e as medidas angulares foram expressas em graus. Quanto à caracterização da amostra, a média de idade dos pacientes foi $7,93 \pm 7,25$ anos. Dentre as medidas cefalométricas cranianas, a distância posterior do neurocrânio e a altura da calvária craniana apresentaram os maiores ($270,28 \pm 50,51$) e menores valores ($120,78 \pm 40,02$). A medida angular apresentada para neurocrânio foi o ângulo da base do crânio, indicando uma média de $49,95 \pm 10,26$. Dentre as medidas dentofaciais, o comprimento do corpo mandibular e a distância da ENP ao plano mandibular apresentaram os maiores ($240,62 \pm 57,17$) e menores valores ($26,43 \pm 7,45$). As demais medidas lineares e angulares estão demonstradas na tabela 1.

Ao comparar o grupo OI e o grupo controle, diversos achados cefalométricos foram significativamente menores no primeiro grupo: neurocrânio anterior ($p < 0,001$), altura do

neurocrânio ($p = 0,003$) e altura da região occipital ($p = 0,003$). Quanto às alterações de neurocrânio e face, foram medidas reduzidas em indivíduos com OI para as seguintes variáveis: altura facial anterior ($p < 0,001$), altura facial superior ($p = 0,001$) e inferior ($p < 0,001$), altura facial posterior ($p < 0,001$), altura posterior do terço superior da face ($p < 0,001$) e comprimento total da mandíbula ($p < 0,001$) e maxila ($p < 0,001$), corpo mandibular ($p < 0,001$). Quanto às distâncias dentofaciais presentes, todas as medidas lineares avaliadas se mostraram reduzidas: distâncias dos incisivos superiores ($p = 0,004$) e inferiores ($p < 0,001$), e molares superiores ($p < 0,001$) e inferiores ($p < 0,001$) às suas bases ósseas (Tabela 2).

As alterações craniofaciais apresentaram redução estatisticamente significativa para o sexo feminino em todos os achados de neurocrânio e face, com exceção dos seguintes: altura do neurocrânio, degrau de Witts, ANB, ângulo goníaco e diferença esquelética de Harvold (Hmand-Hmax). Em relação ao sexo feminino, apenas a distância do molar inferior ao plano mandibular ($p = 0,019$) mostrou-se reduzida dentre os aspectos dentofaciais. Em relação às medidas faciais, todas foram reduzidas nessa faixa etária mais jovem, com exceção à altura facial anterior inferior, inclinação do plano palatino e SNA. Por outro lado, somente uma distância dentofacial mostrou-se reduzida nessa faixa “>10anos”: distância do incisivo superior em relação ao plano mandibular ($p = 0,04$) (Tabela 2).

Um único paciente diagnosticado com OI Tipo 4 apresentou classificação severa, enquanto os demais do grupo apresentaram severidade moderada. Assim, dados com redução significativa em indivíduos com OI foram semelhantes às mesmas variáveis da Classificação de Sillence et al. (1979) e de Severidade de Dijk e Sillence (2014). Assim, os achados cefalométricos do neurocrânio reduzidos significativamente nos pacientes com OI do tipo 4 (severidade moderada/severa foram: neurocrânio anterior ($p = 0,031$), altura occipital ($p = 0,040$) e ângulo da base do crânio ($p = 0,001$). Nesse grupo de pacientes, as seguintes medidas relacionadas a parâmetros faciais apresentaram valores reduzidos: altura da face inferior ($p = 0,045$), altura facial superior posterior ($p = 0,012$), SNA ($p = 0,001$) e ângulo do plano palatino ($p = 0,022$). Em relação aos aspectos dentários, foi observada reduzida somente a distância do molar inferior para o plano mandibular ($p = 0,038$) (Tabela 3).

Considerando-se a presença de dentinogênese imperfeita (DI) como variável de desfecho entre pacientes OI, somente dois parâmetros cefalométricos apresentaram redução significativa estatística: SNA ($p = 0,003$) e comprimento mandibular ($p < 0,001$). Da mesma forma, pacientes que fazem uso de bisfosfonato também apresentaram diversos valores

diminuídos de neurocrânio, faciais e dentários em relação ao grupo controle. Considerando o uso ou não de bisfosfonatos como variável de desfecho, a distância posterior do neurocrânio ($p = 0,002$) e o comprimento palatino ($p=0,048$) mostraram diferença estatisticamente significativa com menores valores para o grupo OI que faz uso de bisfosfonato em relação ao grupo OI sem BF (Tabela 4). Em relação ao tempo de uso dos bisfosfonatos, houve correlação inversa com ANB ($r=-0,537$, $p=0,032$), e correlação direta com a diferença esquelética de Harvold ($r=0,724$, $p=0,002$). Quanto aos aspectos dentários, o uso do bisfosfonato correlacionou-se diretamente com a distância demarcada entre o incisivo superior e o plano palatino ($r=0,535$, $p=0,033$) (Tabela 5).

DISCUSSÃO

A distribuição dos achados craniofaciais clínicos-radiográficos das alterações esqueléticas gerais da OI não estão ainda esclarecidos na distribuição nos diferentes tipos de OI, e no seu contexto clínico, devido à grande heterogeneidade de mutações gênicas, sendo essa temática alvo de estudos atuais^{17,18}. Mutações nos genes *COL1A1* e *COL1A2* foram classicamente citados como sendo associada a alterações no colágeno tipo I, porém diversas novas mutações já são identificadas e estão sendo descobertas a cada ano. Um dos estudos genéticos mais recentes identificou 4 tipos novos de mutações nos genes *WNT1*, *TMEM38B*, *P4HB* e *PLS* que repercutem em novos 4 tipos raros de OI¹⁸. Na busca dessa identificação das manifestações craniofaciais da OI, cinco estudos observacionais prévios na literatura já investigaram essas alterações cefalométricas, identificando dimensões reduzidas e alteradas em paciente com OI^{1,13,19,20,21}. Apenas um desses estudos avaliou dados médicos referentes a tipos diferentes de OI¹. Portanto, o presente estudo torna-se inédito ao trazer um estudo caso-controle sob protocolo STROBE referente a uma população com OI tipo 4 isolada, como também na investigação dos bisfosfonatos.

O exame radiográfico utilizado para a busca de achados craniofaciais foi a telerradiografia lateral 2D, usada como objeto de estudo nos cinco trabalhos prévios sobre a mesma temática^{1,13,19,20,21}. A escolha do método cefalométrico foi baseada no trabalho de Waltimo-Sirén (2005)¹ por ser o de melhor descrição metodológica dentre os estudos prévios citados com OI. Apesar disso, esse método possui algumas limitações, pois abrange problemas sagitais, verticais e rotacionais do complexo craniofacial, mas não os transversais. Apesar de aceitarmos essa avaliação como não-tridimensional, uma recente revisão sistemática mostrou que os estudos com telerradiografia lateral 2D não conseguiram

identificar nenhum erro relacionado à marcação de pontos cefalométricos como influenciador no diagnóstico de alterações esqueléticas faciais²². Além disso, uma outra revisão sistemática mostrou que a cefalometria tridimensional não apresenta ainda acurácia e reprodutibilidade devido à falta de um padrão de processamento de imagem, em que a avaliação de medidas lineares e angulares pode ser alterada²³, o que limitaria nossos resultados já que poderia ser uma fonte de viés de aferição. Outra possível limitação desse estudo foi definir dimensões dentofaciais nos indivíduos em desenvolvimento dentário e craniofacial. Assumindo essa limitação, é recomendado que a interpretação desses dados seja feita com cautela, em que outros fatores de confundimento devam ser levados em consideração, como atraso na erupção dentária e uso de bisfosfonatos como possível fator modulador, como já relatado por outros autores^{13,14}. Além disso, é válido ressaltar que o presente estudo apresentou um grupo controle com amostra duplicada em relação ao grupo OI como tentativa de diminuir a variabilidade dos achados nesse grupo não-sindrômico²⁴. Além desse critério metodológico, foram considerados como controles pacientes do mesmo hospital universitário onde foram atendidos todos os pacientes OI a fim de se evitar viés de coleta²⁵.

Quanto à classificação de Sillence et al. (1979)⁸ atualizada por Tournis e Dede (2018)⁴, a amostra do presente estudo foi definida como tipo 1 e tipo 4 de OI. A maioria dos estudos prévios identificaram esses pacientes sindrômicos com tipos 1, 3 e 4 principalmente^{1,13,20}, em que o estudo de RETROVEY et al. (2018)²¹ investigou alterações craniofaciais em um novo tipo de OI, tipo 5, incluído nessa nova classificação da síndrome⁴. O presente estudo mostrou diversas alterações craniofaciais mais prevalentes no tipo 4 especificamente, como o comprimento maxilar reduzido, comprimento palatino reduzido e maxila anteriorizada em relação à base do crânio (SNA diminuído). Apenas um estudo caso-controle já publicado investigou diferenças significativas entre os tipos de OI¹. Das alterações identificadas por esses autores, a maioria dos dados significativos em relação aos tipos 3 e 4 comparados ao tipo 1 foram compatíveis com os mesmos resultados do presente estudo ao comparar o tipo 4 ao tipo 1: base posterior do crânio compensatória em relação à base anterior diminuída, maxila mais curta, ANB mais diminuído/negativo e Witts diminuído, como também medidas efetivas gerais craniofaciais diminuídas. Apesar disso, a maior vestibularização dos incisivos superiores encontrada na pesquisa de Waltimo-Siren et al. (2005)¹ não foi identificada no presente estudos, provavelmente devido a não inclusão do tipo 3, tipo esse que apresenta normalmente maior severidade de alterações esqueléticas e maiores compensações dentárias²¹.

Na investigação do grupo OI em relação ao grupo controle no presente trabalho, as alterações de neurocrânio evidenciaram redução de medidas em relação aos do grupo controle, com exceção da base posterior do crânio, que apresentou o mesmo padrão de crescimento que os indivíduos controle. O estudo similar de Waltimo-Sirén et al. (2005)¹ apresentou resultados semelhantes, com exceção da altura da região occipital. Esses autores avaliaram um grupo tipo 3 associado ao tipo 4 na estatística comparativa, como um grupo único, apresentando uma maior limitação na comparação com os nossos resultados encontrados em um grupo tipo 4 isolado. Sugere-se que a mudança do ângulo da base do crânio ficou próximo da significância nos nossos resultados, porque nossa amostra é em grande parte infanto-juvenil. Lund et al. (1998)²⁶ já citava que a base do crânio aumenta seu ângulo em uma fase mais adulta em indivíduos com OI. Corroborando com essa discussão, a literatura médica apresenta uma série de alterações patológicas na região craniocervical a nível morfológico, como podemos citar: platibasia, invaginação e impressão basilar, relacionadas principalmente à OI Tipo 3^{27,28}. Quanto às características qualitativas ósseas, ainda podemos observar, em estudos prévios, que os ossos da base do crânio apresentam outras alterações médicas em paciente com OI como um aumento do z-score²⁹, refletindo em um padrão de osso granular, ainda podendo apresentar um misto de osteólise e osteoesclerose³⁰.

A identificação do padrão esquelético associado à má oclusão classe III esquelética não esteve presente nessa pesquisa. Mandíbula e maxila não foram identificadas como diminuídas nos parâmetros SNA e SNB, como ANB também não foi alterado. Entretanto, os comprimentos efetivos maxilares (ENA-ENP e Go-Me) foram identificados com menores dimensões de maneira significativa, diferente da avaliação por tipo 4 isolado em que a maxila esteve significativamente reduzida através de: comprimento maxilar, SNA e comprimento palatino, corroborando com o fato de que pacientes com OI mais severa apresentam maior prevalência de má oclusão classe III esquelética. A classe III esquelética classicamente está atribuída a um defeito de crescimento maxilar em pacientes com OI³¹. Corroborando com os presentes resultados, WALTIMO E SIRÉN et al. (2005)¹ não identificaram mandíbula aumentada nesses pacientes, e citou que esse aumento relativo à maxila não parece ser comum para um grupo geral com OI, como se pensava previamente³². A identificação de uma maxila curta somada à um comprimento mandibular normal em diversos pacientes com OI parece ser uma característica esquelética facial bem relatada, também sendo encontrada em outro trabalho³³. Quanto aos comprimentos dos maxilares reduzidos em relação aos controles

encontrados no presente artigo e em outros trabalhos^{1,13}, devem ser avaliados com bastante cautela pois mensurar quantitativamente indivíduos OI sem identificar que são indivíduos com menor estatura no geral, é não relativizar que suas faces e seus comprimentos efetivos apresentam proporções diferentes, mesmo quando pareados por sexo e idade. Por esse motivo, as posições telerradiográficas de SNA, SNB e ANB são a melhor forma de identificar espacialmente a desproporção dos maxilares, uma vez que essas medidas referenciam retrusão ou protrusão dos maxilares em relação às suas bases ósseas cranianas¹.

Os achados dentofaciais extraídos do presente estudo advêm em grande parte de uma amostra infanto-juvenil, sendo assim as posições dentárias da dentição permanente em constante dinâmica de erupção não podendo assumir um posicionamento definitivo em uma análise geral. Outros dois estudos avaliaram parâmetros dentofaciais por meio de cefalometria, demonstrando o mesmo padrão: incisivos superiores vestibularizados e incisivos inferiores lingualizados^{1,19}, incisivos e molares com distâncias reduzidas em relação às suas bases ósseas.¹ Dentre esses outros estudos com avaliação dentária, somente WALTIMO-SIRÉN et al. (2005)¹ avaliou também uma amostra mais jovem. Pode-se sugerir que esses achados dentofaciais de incisivos que apresentam uma posição vertical reduzida em relação aos pacientes não-sindrômicos pareados, estejam relacionados ao atraso na erupção dentária, o qual já foi relatado por diversos outros autores em contexto de pacientes com OI fazendo uso de bisfosfonatos^{13,14}. Quanto às inclinações dentárias, foram identificadas como compensatórias do perfil classe III esquelético, principalmente, nos tipos mais afetados de OI.

O uso dos bisfosfonatos esteve relacionado ao comprimento maxilar e à região posterior do neurocrânio reduzidos. Esses fármacos inibem a ação da farnesil-pirofosfato sintase (FPP sintase) nos osteoclastos³⁴, podendo ser considerado um fator extrínseco frente as mutações da OI. Quanto ao uso, a maioria dos pacientes da presente amostra usou pamidronato, uma aminobisfosfonato endovenoso que tem sua adsorção às superfícies minerais ósseas da hidroxiapatita (HAP), em que os coloca em contato próximo com osteoclastos e outras células no osso. Durante a reabsorção óssea, o ambiente ácido criado pelo osteoclastos na lacuna de reabsorção é feito para permitir a dissociação dos bisfosfonatos da HAP, como também a capacidade dos bisfosfonatos de se ligar a HAP diminui com o pH reduzido³⁵. Quanto ao seu tempo de uso, CHEUNG et al., 2011²⁹ citou que o BF parece estabilizar alterações craniofaciais a nível craniocervical. Nessa investigação, esse medicamento esteve inversamente correlacionado ao ANB de maneira moderada e diretamente ao Hmand-Hmax de maneira forte. Esses dados são compatíveis entre si, pois o aumento da discrepância entre o

tamanho efetivo da mandíbula em relação à maxila diminui o ANB. A diminuição do ANB ainda pode ser agravada pela rotação anti-horária da mandíbula, já que na correlação, o valor de p para essa rotação deu próximo aos níveis de significância ($p=0,052$), mostrando quase uma correlação inversa. Esses dados abrem uma janela de discussão sobre como o BF pode interferir na morfologia esquelética, além da sua estabilização clássica já amplamente validada de mineralização óssea nesses pacientes^{14,36}.

Conclusões

Baseando-se nos resultados do presente estudo, podemos concluir que:

Os pacientes estudados com OI, no geral, possuem neurocrânio e faces reduzidas em dimensões sagitais e horizontais. A OI tipo 4 em relação à OI tipo 1 apresenta um neurocrânio mais curto em altura e uma face com maxila mais retruída.

O uso de BF parece estar relacionado, clinicamente, à redução da dimensão de neurocrânio e do comprimento maxilar. Além disso, o seu tempo de uso esteve correlacionado à diminuição do ANB, aumento do Hmand-Hmax e extrusão dentária de incisivo superior.

REFERÊNCIAS:

1. Waltimo-Sirén J, Kolkka M, Pynnönen S, Kuurila K., Kaitila I., Kovero, O. Craniofacial features in osteogenesis imperfecta: a cephalometric study. *American Journal of Medical Genetics Part A* 2005; 142-50.
2. Cheung MS, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta: update on presentation and management. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* 2008; 153-60.
3. Vrolik, W. *Tabulae ad illustrandam embryogenesis hominis et mammalium, tam naturalem quam abnormem.* GMP Londonck 1849.
4. Tournis S, Dede AD. Osteogenesis imperfecta—a clinical update. *Metabolism* 2018; 27-37.
5. Najirad M *et al.* Oral health-related quality of life in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: cross-sectional study. *Orphanet journal of rare diseases* 2018; 187.
6. A. Forlino, WA. Cabral, AM. e Barnes, JC. Marini, New perspectives on osteogenesis imperfecta, *Nature Reviews Endocrinology.* 7 (2011) 540-57
7. Associação Brasileira de Osteogênese Imperfeita - ABOI, 2008.
8. Sillence DO, Rimoin DL, Danks DM. Clinical variability in osteogenesis imperfecta—Variable expressivity or genetic heterogeneity. *Birth Defects* 1979; 113–29.
9. Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *The Lancet* 2004; 363, 1377-85.
10. Glorieux FH *et al.* Type V osteogenesis imperfecta: A new form of brittle bone disease. *J Bone Min Res* 2000; 1650–8.

11. Glorieux FH, Ward LM, Rauch F, Lalic L, Roughley PJ, Travers R. Osteogenesis imperfecta type VI: A form of brittle bone disease with a mineralization defect. *J Bone Min Res* 2002; 30–8.
12. Ward LM *et al.* Osteogenesis imperfecta type VII: an autosomal recessive form of brittle bone disease. *Bone* 2002; 12-8.
13. Chang PC, Lin SY, Hsu KH. The craniofacial characteristics of osteogenesis imperfecta patients. *The European Journal of Orthodontics* 2007; 232-7.
14. Vuorimies I, Mäyränpää MK, Valta H, Kröger H, Toiviainen-Salo S, Mäkitie O. Bisphosphonate treatment and the characteristics of femoral fractures in children with osteogenesis imperfecta. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2017; 1333-9.
15. Rice DPC, Kim HJ, Thesleff I. Detection of gelatinase B expression reveals osteoclastic bone resorption as a feature of early calvarial bone development. *Bone*, 1997; 479-86.
16. Lindahl K, Langdahl B, Ljunggren Ö, Kindmark A. Treatment of osteogenesis imperfecta in adults. *Eur J Endocrinol.* 2014; 79-90.
17. Van Dijk FS, Sillence DO. Osteogenesis imperfecta: clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. *American journal of medical genetics Part A* 2014; 1470-81.
18. Cao YJ, Zhang H, Zhang ZL. Novel Mutations in the Wnt1, Tmem38b, P4hb, and Pls3 Genes in Four Unrelated Chinese Families with Osteogenesis Imperfecta. *Endocr Pract* 2019; 230-41.
19. Stenvik A, Larheim TA, Storhaug K. Incisor and jaw relationship in 27 persons with osteogenesis imperfecta. *European Journal of Oral Sciences* 1985; 56-60.
20. Kovero O, Pynnönen S, Kuurila-Svahn K, Kaitila I, Waltimo-Sirén J. Skull base abnormalities in osteogenesis imperfecta: a cephalometric evaluation of 54 patients and 108 control volunteers. *Journal of neurosurgery* 2006; 361-70.
21. Retrouvey JM *et al.* Oro-dental and cranio-facial characteristics of osteogenesis imperfecta type V. *European journal of medical genetics*, 2018.
22. Durão AR *et al.* Validity of 2D lateral cephalometry in orthodontics: a systematic review. *Progress in orthodontics* 2013; 31.
23. Smektała T, Jędrzejewski M, Szyndel J, Sporniak-Tutak K, Olszewski R. Experimental and clinical assessment of three-dimensional cephalometry: a systematic review. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 2014; 1795-801.

24. Rose S, Van Der Laan M. A double robust approach to causal effects in case-control studies. *American journal of epidemiology* 2014; 663-9.
25. Hammer GP, Du Prel JB, Blettner M. Avoiding bias in observational studies: part 8 in a series of articles on evaluation of scientific publications. *Deutsches Ärzteblatt International*, 2009; 664.
26. Lund AM et al. Osteogenesis imperfecta: Mosaicism and refinement of the genotype-phenotype map in OI type III. *Human mutation* 1999; 503.
27. Arponen H et al. Prevalence and natural course of craniocervical junction anomalies during growth in patients with osteogenesis imperfecta. *Journal of Bone and Mineral Research* 2012; 1142-9.
28. Ríos-Rodenas M. A cephalometric method to diagnosis the craniovertebral junction abnormalities in osteogenesis imperfecta patients. *Journal of clinical and experimental dentistry* 2015; 153.
29. Cheung MS et al. Cranial base abnormalities in osteogenesis imperfecta: phenotypic and genotypic determinants. *Journal of Bone and Mineral Research* 2011; 405-13.
30. Dagdeviren D, Tamimi F, Lee B, Sutton R, Rauch F, Retrouvey JM. Dental and craniofacial characteristics caused by the p. Ser40Leu mutation in IFITM5. *American Journal of Medical Genetics Part A* 2019; 65-70.
31. Schwartz S, Tsipouras P. Oral findings in osteogenesis imperfecta. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology* 1984; 161-7.
32. O'connell AC, Marini JC. Evaluation of oral problems in an osteogenesis imperfecta population. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 1999; 189-96.
33. Isshiki Y, Takahashi I, Maruyama H. Morphological studies on osteogenesis imperfecta, especially in teeth, dental arch and facial cranium. *Nihon Kyosei Shika Gakkai zasshi. The journal of Japan Orthodontic Society* 1966; 45-53.
34. Russell RGG, Watts NB, Ebtino FH, Rogers MJ. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy, *Osteoporosis International*. 19 (2008) 733-59.
35. Baron R., Ferrari S, Russell RG. Denosumab and bisphosphonates: diferente mechanisms of action and effects. *Bone*. 2011, 677-92.

36. Lindahl K et al. Genetic epidemiology, prevalence, and genotype–phenotype correlations in the Swedish population with osteogenesis imperfecta. *European Journal of Human Genetics* 2015; 1042.

ARQUIVOS SUPLEMENTARES

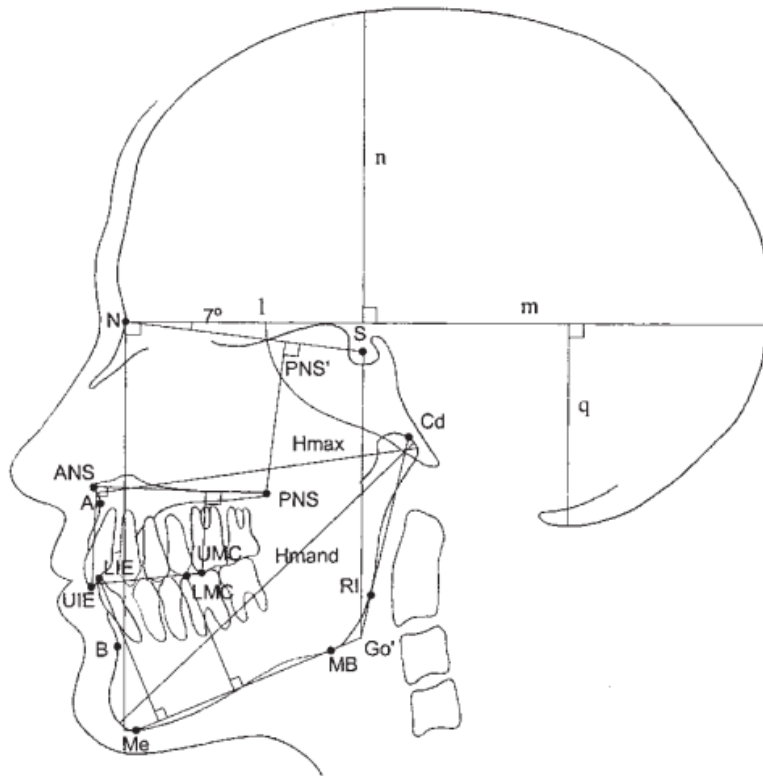


Figura 1: Medidas lineares do estudo de WALTIMO-SIRE et al., (2005)

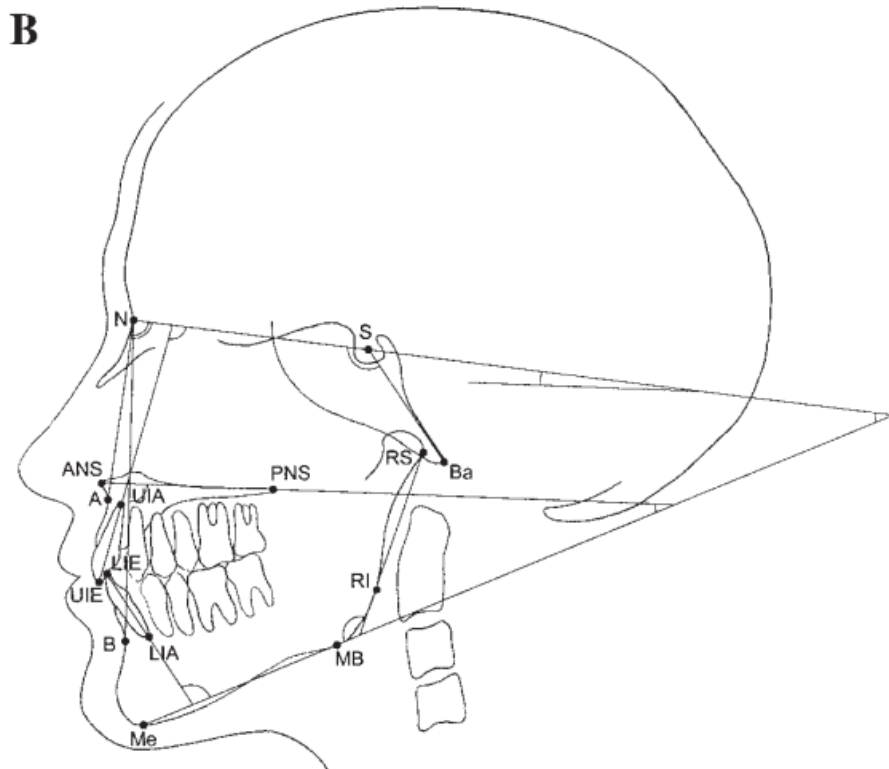


Figura 2: Medidas angulares do estudo de WALTIMO-SIRE et al., (2005)

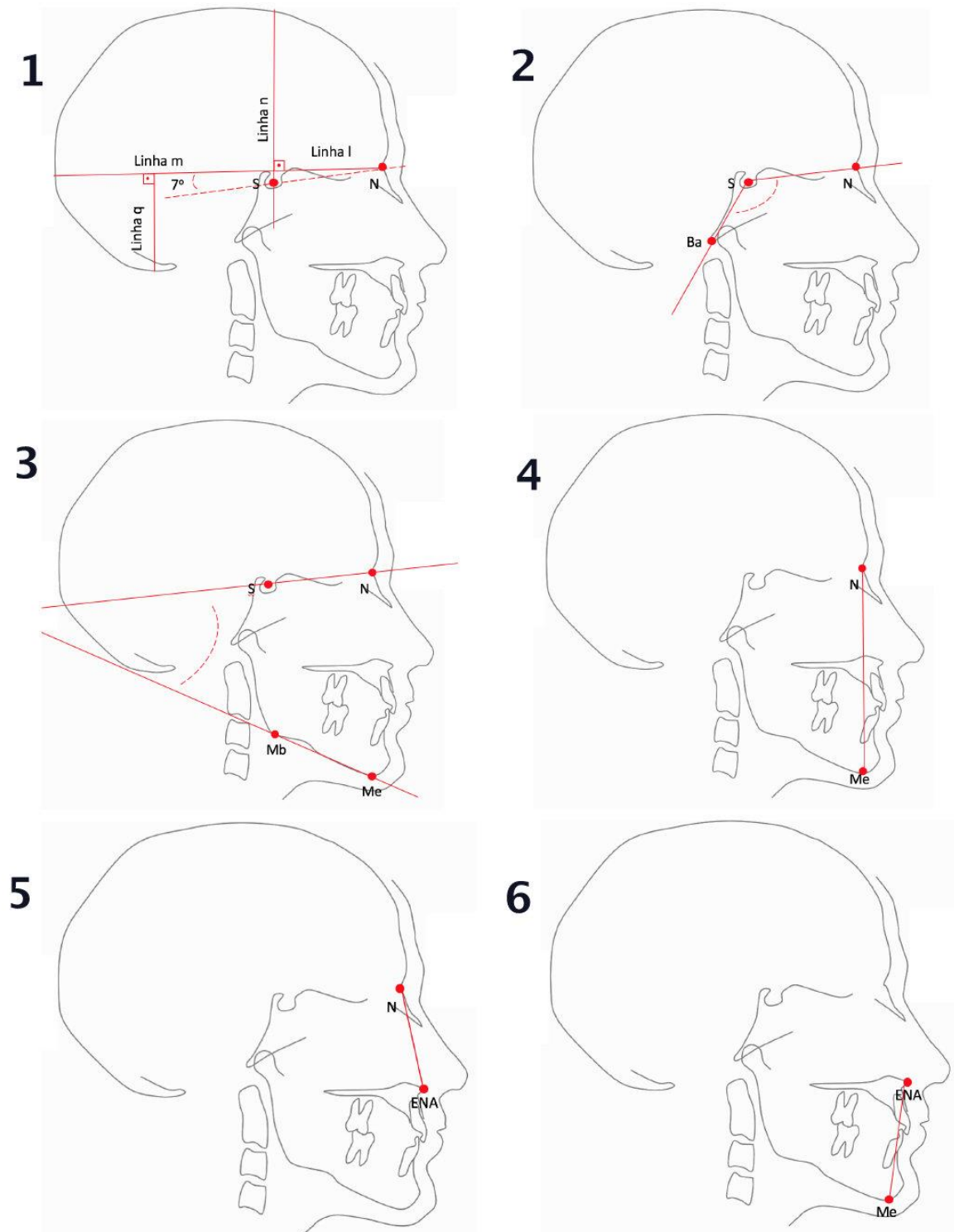


Figura 3: Descrição dos parâmetros 1: Linhas m, n, p e q/ 2: Ângulo da Base do Crânio (NSBa)/ 3. Ângulo do plano mandibular (SN.MbMe)/ 4. Altura Facial dos tercos mediano e inferior (N-Me)/ 5. Altura da face média (N-ENA)/ 6. Altura da face inferior (ENA-Me).

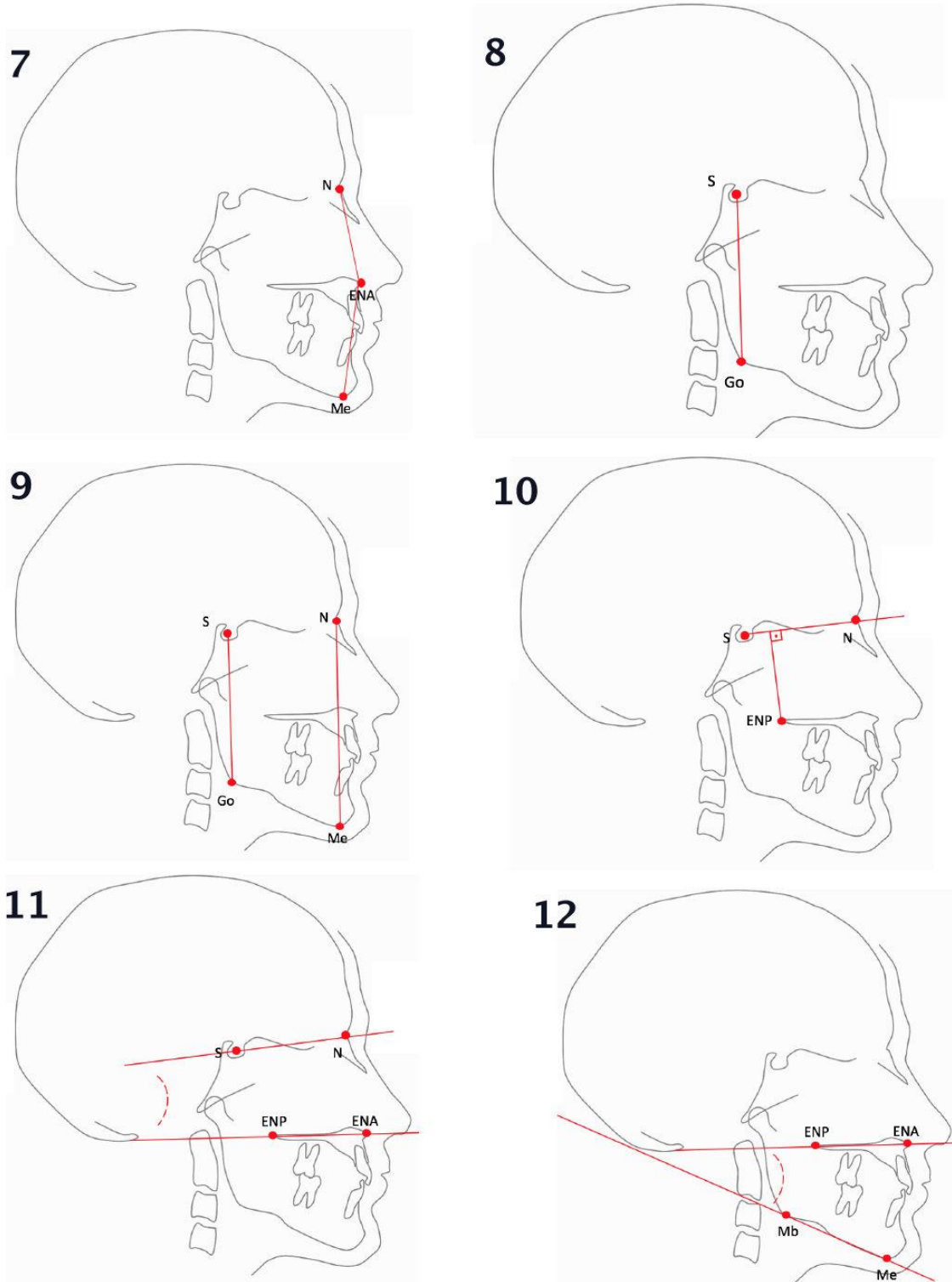


Figura 4: Descrição dos parâmetros 7: Ângulo de Convexidade da face (N ENA Me)/ 8: Altura da região posterior da face (SGo)/ 9. Proporção da altura facial anterior para a posterior (SGo/NMe)/ 10. Distância da ENP para reta SN/ 11. Ângulo do plano palatino (SN.ENPENNA)/ 12. Ângulo entre o plano palatino e o mandibular (ENAPENP.MbMe).

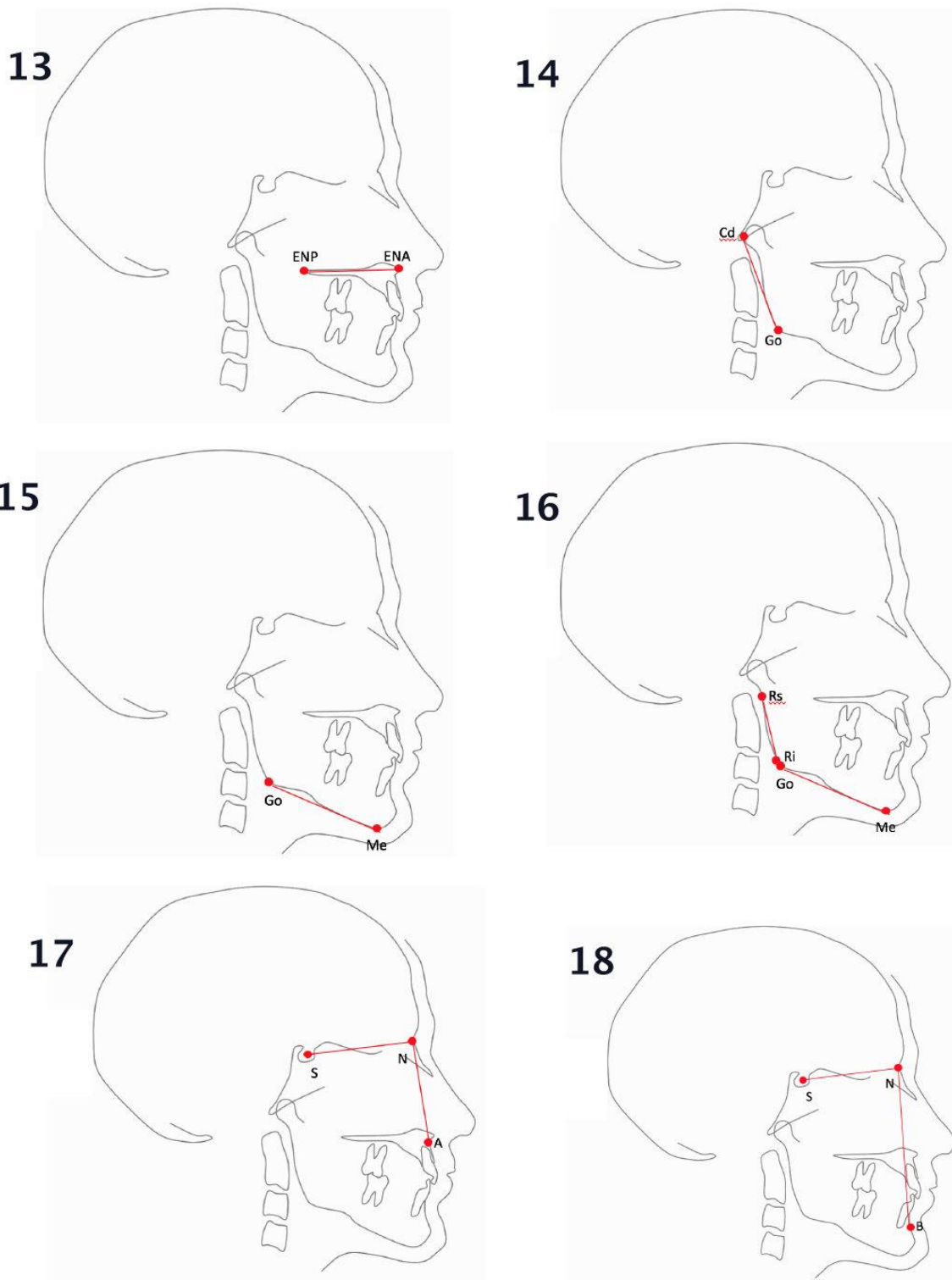
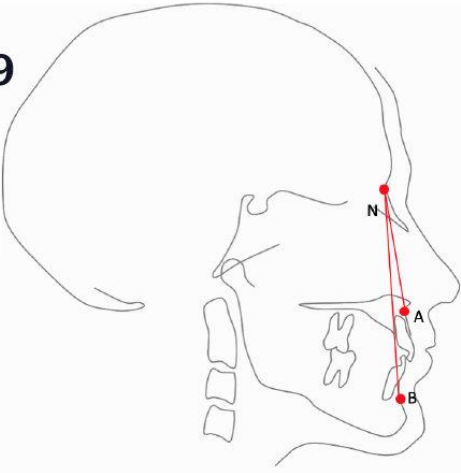
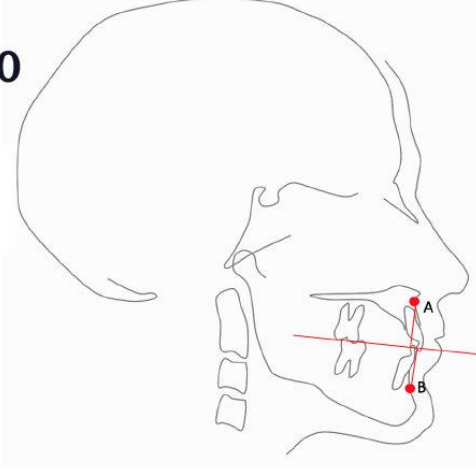


Figura 5: Descrição dos parâmetros 13: Distância do plano palatino (ENA-ENP)/ 14: Altura do ramo posterior da mandíbula (Cd-Go)/ 15: Comprimento do corpo da mandíbula (Go-Me)/ 16: Ângulo Mandibular (RsRi.GoMe)/ 17: Ângulo SNA/ 18: Ângulo SNB.

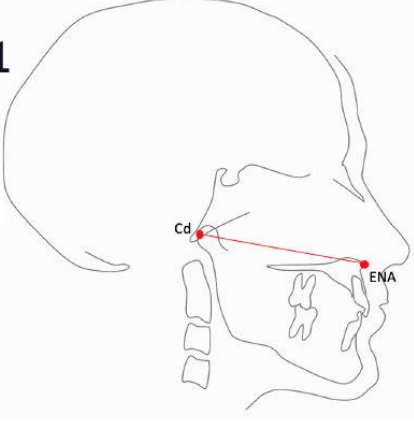
19



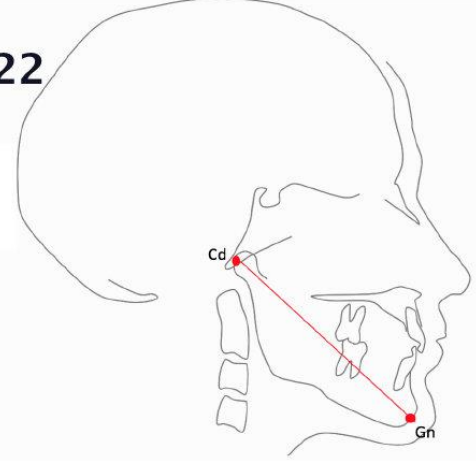
20



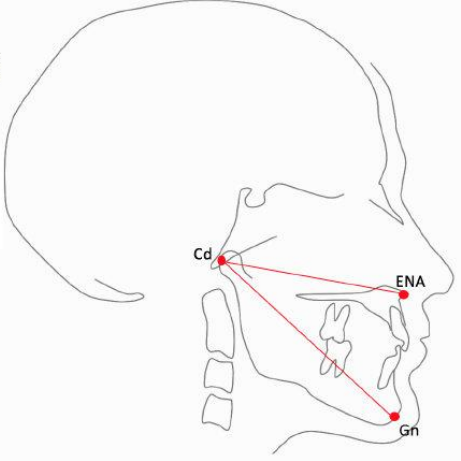
21



22



23



24

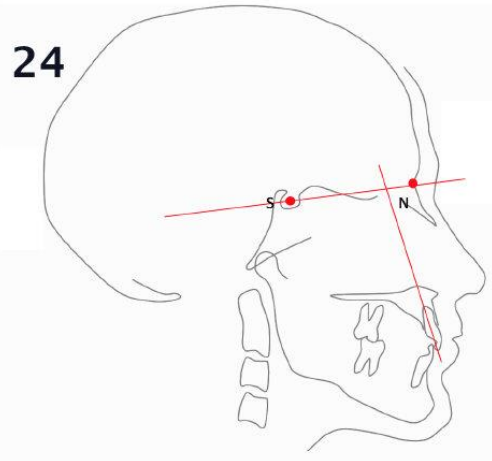


Figura 6: Descrição dos parâmetros 19: Ângulo ANB/ 20: Discrepancia de Witts/ 21: Comprimento Maxilar (CdA)/ 22: Comprimento Mandibular (Cd-Gn)/ 23: Ângulo Maxilo-Mandibular (ENACdGn)/ 24: Ângulo do incisivo superior com o plano SN (1.SN).

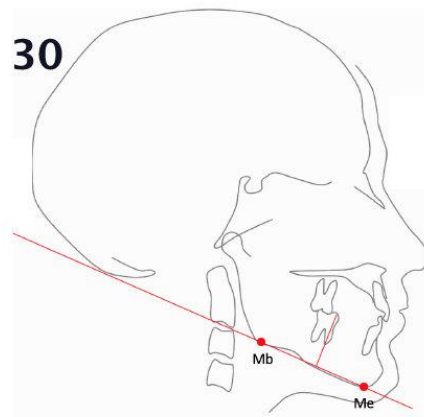
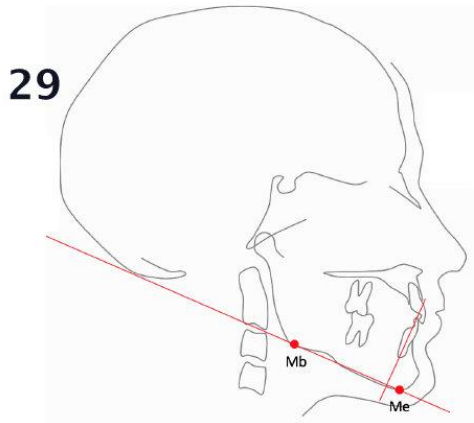
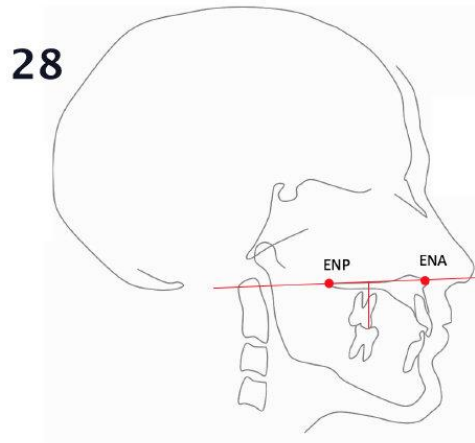
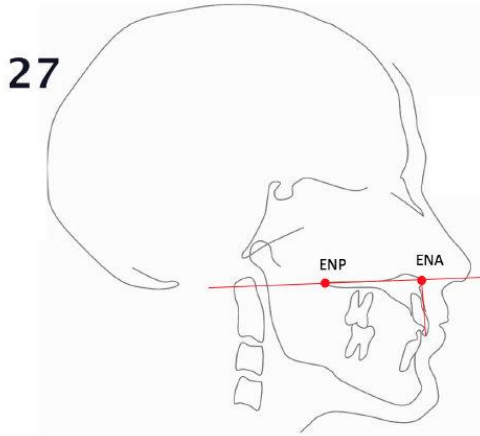
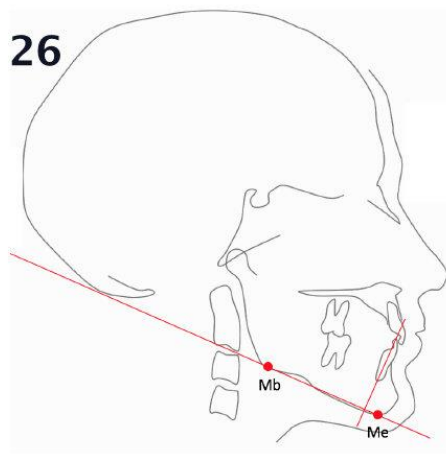
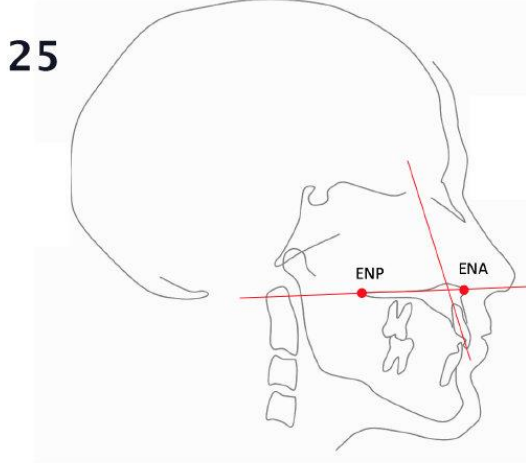
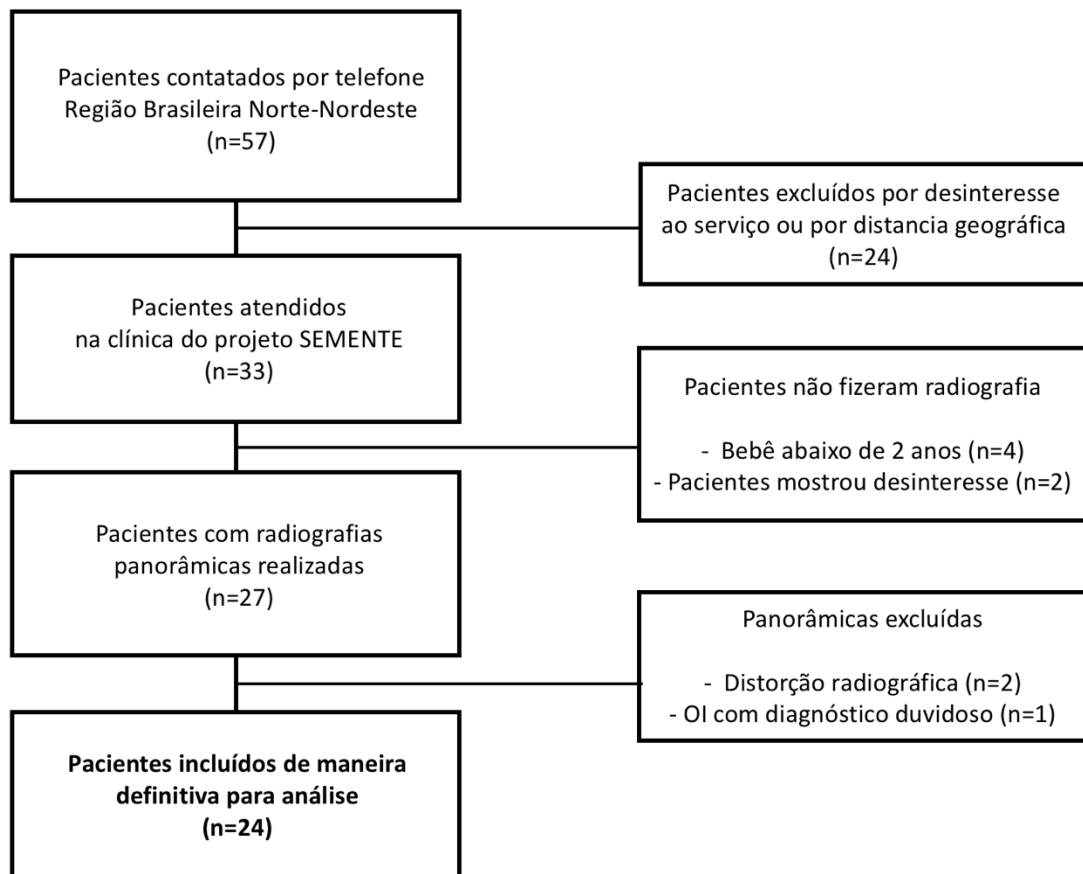


Figura 7: Descrição dos parâmetros 25: Ângulo do incisivo superior com o plano palatino (1.ENAENP)/ 26: Inclinação do incisivo inferior (1.MbMe)/ 27: Distância do incisivo superior ao plano palatino (1-ENAENP)/ 28: Distância do molar superior ao plano palatino (6-ENAENP)/29: Distância do incisivo inferior ao plano mandibular (1-MeMb)/ 30: Distância do molar inferior ao plano mandibular (6-MeMb).

Figura 8: Fluxograma de recrutamento de indivíduos com osteogênese imperfeita



Variáveis de Estudo	Média	Desvio Padrão	Mediana (mm)	Min/Max (mm)
Idade	7,93	7,25	5	1/39
A`-B`	-11,01	17,42	-9,89	-50,37/19,93
Medida l	161,60	28,95	164,97	108,58/203,01
Medida m	270,28	50,51	268,31	179,58/374,79
Medida n	259,28	31,93	268,36	194,93/ 303,13
Medida q	120,78	40,02	129,75	32,70/ 182,51
N-S-Ba	49,95	10,26	49,39	24,23/ 66,68
N-S/Me-Mb	34,46	7,63	35,71	21,18/ 54,70
N-Me	257,60	52,93	265,83	169,20/ 356,58
N-ENA	109,32	23,83	111,80	66,04/ 153,76
ENA-Me	153,47	31,72	157,41	96,28/ 209,95
S-Go	164,11	45,37	168,17	94,84/ 274,26
SN-ENP	92,51	27,11	94,95	50,37/ 156,12
ENA-ENP/ Mb-Me	26,43	7,45	25,19	12,46/44,04
ENA-ENP/S-N	171,49	5,25	172,29	160,20/ 179,38
ENA-ENP	123,63	27,86	124,65	81,99/ 180,08
Go-Me	149,28	33,01	154,83	89,18/ 222,19
SNA	85,32	7,83	84,51	72,04/ 105,64
SNB	79,68	8,60	77,48	65,81/ 103,48
ANB	5,64	5,37	6,68	-13,77/ 13,71
Cd-Go	106,75	33,45	104,55	55,54/ 195,61
Hmax	240,62	57,17	240,54	157,13/ 394,01
Hmand	203,56	42,67	200,83	141,41/ 290,07
Hmand-Hmax	41,76	23,43	40,81	4,71/ 110,95
1. SN	101,85	13,57	103,16	78,24/ 132,49
1. PP	109,88	12,30	107,59	93,42/ 143,86
1. PM	86,08	7,75	86,49	64,78/ 98,66
1- PP	11,54	10,11	9,54	0,51/ 38,41
Me-Mb/Rs-Ri	52,23	5,25	53,85	32,07/ 65,48
6-PM	64,25	15,97	65,02	37,63/ 95,33
1-PM	42,55	11,87	40,49	24,74/ 65,05
6-PP	41, 91	14,30	42,15	14,56/ 71,15

Tabela 1:
Estatística
descritiva
das
variáveis
cefalométr
icas
estudadas
em
indivíduos
com e sem
OI (n=78).

A`-B`: Degrau de Witts; Medida l: neurocrânio anterior; Medida m: neurocrânio posterior; Medida n: altura do neurocrânio; medida q: altura da região occipital; N-S-Ba: Ângulo da base do crânio; N-S/Me-Mb: Ângulo Facial; N-Me: altura facial anterior; N-ENA: altura facial superior; S-Go: Altura Facial Posterior; SN-ENP: Altura Facial posterior superior; ENA-ENP;

	Grupo com e sem OI	Grupo OI	Grupo OI
--	---------------------------	-----------------	-----------------

Mb-Me: angulação entre os maxilares; ENA-ENP/S-N: inclinação da maxila em graus; ENA-ENP: Comprimento da Maxila; Go-Me: Comprimento do corpo mandibular em milímetros; SNA: posição sagital da maxila em graus; SNB: posição sagital da mandíbula em graus; ANB: Relação Sagital entre os Maxilares em graus; CdGo: Comprimento do Ramo Mandibular em mm; Hmax: Comprimento Maxilar de acordo com Harvold/ Hmand: Comprimento Mandibular de acordo com Harvold; Hman-Hmax: Diferença de Harvold em mm; 1.NS: Inclinação dos Incisivos Superiores em relação a base do crânio em graus; 1.PP: inclinação dos Incisivos Superiores com relação ao plano palatino; 1.PM: Inclinação dos Incisivos Inferiores ao Plano Mandibular; 1-PP: Distância dos Incisivos Superiores ao Plano Palatino; Me-Mb; Rs-Ri: Ângulo Goníaco; 6-PM: Distancia dos Incisivos Superiores em relação ao Plano Mandibular; 1-PM: Distancia dos Incisivos Inferiores em relação ao Plano Mandibular; 6-PP: Distancia dos Molares em Relação ao Plano Palatino.

Tabela 2: Comparação das medidas cefalométricas craniofaciais entre pacientes com e sem OI (n=78) e comparação dessas medidas no grupo OI entre sexo e faixa etária (n=26)

Medida	Sem OI	OI	P-Valor	Feminino	Masculino	P-Valor*	Até 10 anos	>10 anos	P-Valor*
A`-B`	-5,85±17,88	-16,65±18,68	0,015	-18,47±17,33	-14,51±20,72	0,600	-14,65±15,88	-18,97±22,01	0,568
Medida l	186,05±26,42	155,35±23,50	0,000*	143,82±16,86	168,79±23,51	0,004*	148,00±17,87	163,91±27,00	0,085
Medida m	263,48±44,49	289,01±60,13	0,211	259,42±57,36	333,41±31,37	0,048*	280,34±68,58	309,25±35,84	0,518
Medida n	274,44±24,78	248,45±37,88	0,003*	235,83±33,73	263,18±38,44	0,065	249,94±35,91	246,72±41,62	0,834
Medida q	139,79±35,41	113,12±34,73	0,003*	96,34±28,94	134,48±30,15	0,004*	104,64±33,02	123,91±35,32	0,173
N-S-Ba	51,86±9,19	47,76±8,72	0,063	44,52±8,03	51,54±8,22	0,038*	46,36±8,94	49,39±8,54	0,387
N-S/Me-Mb	31,37±6,09	32,68±7,79	0,416	36,03±7,37	28,78±6,55	0,015*	37,00±7,34	27,65±4,79	0,001*
N-Me	304,49±50,75	249,35±40,27	0,000*	230,19±26,30	271,72±43,07	0,006*	234,01±26,96	267,26±46,66	0,033*
N-ENA	132,95±25,78	112,23±19,29	0,001*	102,67±13,61	123,37±19,38	0,004*	103,61±11,62	122,27±21,95	0,018*
ENA-Me	176,90±29,68	141,59±25,12	0,000*	131,29±17,61	153,61±27,84	0,021*	136,03±19,12	148,08±30,29	0,230
S-Go	203,33±41,57	164,04±37,63	0,000*	142,59±19,67	189,07±38,62	0,001*	145,78±23,59	185,35±40,50	0,005*
SN-ENP	112,64±22,43	92,69±23,62	0,000*	80,62±15,85	106,76±23,86	0,003*	84,13±17,55	102,67±26,49	0,043*
ENA-ENP/ Mb-Me	23,93±6,63	23,55±7,15	0,818	24,67±7,59	22,25±6,69	0,400*	26,73±6,66	19,84±6,00	0,011*
ENA-ENP/S-N	171,27±9,56	170,47±5,09	0,691	168,64±4,69	172,60±4,85	0,045*	169,59±5,01	171,50±5,19	0,349
ENA-ENP	140,03±25,29	129,34±27,67	0,092	114,09±15,45	147,13±28,59	0,002*	114,94±18,84	146,15±27,37	0,002*
Go-Me	179,74±32,80	150,63±31,26	0,000*	136,66±18,34	166,93±35,85	0,018*	134,13±23,73	169,87±28,36	0,002*
SNA	85,24±5,40	83,46±6,59	0,205	80,58±3,86	86,82±7,63	0,013*	81,88±5,13	85,30±7,80	0,193
SNB	81,05±5,53	81,18±7,95	0,936	78,23±6,68	84,62±8,17	0,038*	77,15±6,76	85,87±6,71	0,003*
ANB	4,18±5,09	2,28±5,21	0,128	2,35±6,16	2,20±4,10	0,941	4,73±3,32	-0,57±5,67	0,007*
Cd-Go	138,52±33,45	109,62±30,61	0,000*	90,70±16,73	131,70±28,49	0,000*	94,31±18,91	127,49±32,56	0,004*
Hmax	293,00±54,76	240,78±53,23	0,000*	212,48±28,14	273,79±57,40	0,004*	213,53±35,05	272,56±54,22	0,003*
Hmand	235,67±36,48	199,71±41,35	0,000*	178,94±20,56	223,93±46,88	0,008*	184,07±25,16	217,95±49,63	0,034*
Hmand-Hmax	60,92±29,35	50,04±21,34	0,097	41,52±17,99	59,99±21,27	0,025*	37,72±13,39	64,42±20,10	0,000*
1. SN	107,34±10,73	107,28±14,02	0,984	105,69±13,81	109,17±14,70	0,556	103,57±11,04	112,49±16,57	0,127
1.PP	114,49±10,68	116,42±12,97	0,497	117,16±12,42	115,54±14,15	0,768	113,84±8,79	120,03±17,13	0,258
1. PM	82,90±7,43	83,49±7,83	0,749	83,30±9,18	83,73±6,32	0,897	84,94±7,20	81,47±8,61	0,294
1- PP	13,04±9,21	8,19±5,08	0,004*	8,03±5,66	8,37±4,57	0,875	6,96±5,61	9,90±3,86	0,167
Me-Mb/Rs-Ri	55,42±6,07	54,34±7,44	0,496	53,59±8,61	55,22±6,06	0,589	51,45±7,45	57,71±6,10	0,029*
6-PM	79,14±15,90	58,61±11,52	0,000*	53,26±6,04	64,93±13,43	0,019*	55,64±8,45	62,77±14,26	0,180
1-PM	49,70±10,87	33,90±8,88	0,000*	31,25±6,30	37,03±10,66	0,113	29,78±6,68	39,67±8,56	0,004*
6-PP	53,04±16,65	39,64±9,31	0,000*	37,41±7,54	42,29±10,82	0,208	35,67±8,50	45,22±7,63	0,010*

*p<0,05/ Teste t de Student. A`-B`: Degrau de Witts; Medida l: neurocrânio anterior; Medida m: neurocrânio posterior; Medida n: altura do neurocrânio; medida q: altura da região occipital; N-S-Ba: Ângulo da base do crânio; N-S/Me-Mb: Ângulo Facial; N-Me: altura facial anterior; N-ENA: altura facial superior; S-Go: Altura Facial Posterior; SN-ENP: Altura Facial posterior superior; ENA-ENP; Mb-Me: angulação entre os maxilares; ENA-ENP/S-N: inclinação da maxila em graus; ENA-ENP: Comprimento da Maxila; Go-Me: Comprimento do corpo mandibular em milímetros; SNA: posição sagital da maxila em graus; SNB: posição sagital da mandíbula em graus; ANB: Relação Sagital entre os Maxilares em graus; CdGo: Comprimento do Ramo Mandibular em mm; Hmax: Comprimento Maxilar de acordo com Harvold/ Hmand: Comprimento Mandibular de acordo com Harvold; Hman-Hmax: Diferença de Harvold em mm; 1.NS: Inclinação dos Incisivos Superiores em relação a base do crânio em graus; 1.PP: inclinação dos Incisivos Superiores com relação ao plano palatino; 1.PM: Inclinação dos Incisivos Inferiores ao Plano Mandibular; 1-PP: Distância dos Incisivos Superiores ao Plano Palatino; Me-Mb; Rs-Ri: Ângulo Goníaco; 6-PM: Distancia dos Incisivos Superiores em relação ao Plano Mandibular; 1-PM: Distancia dos Incisivos Inferiores em relação ao Plano Mandibular; 6-PP: Distancia dos Molares em Relação ao Plano Palatino.

Tabela 3: Avaliação de achados cefalométricos comparados entre tipos da classificação de Sillence e entre tipos da classificação de severidade de OI de Van Dijk e Sillence (n=26).

	Classificação de Touris e Dede (2018)			Classificação de Van Dijk e Sillence (2014)		
	1	4	p-Valor*	1	2/3	p-Valor*
A`-B`	-11,08±12,88	-19,59±20,88	0,278	-11,08±12,88	-19,59±20,88	0,278
Medida l	168,78±24,01	148,24±20,48	0,031*	168,78±24,01	148,24±20,48	0,031*
Medida m	330,62±31,68	261,27±59,98	0,069	330,62±31,68	261,27±59,98	0,069
Medida n	265,80±42,61	239,27±32,80	0,090	265,80±42,61	239,27±32,80	0,090
Medida q	133,60±30,47	103,48±33,08	0,040*	133,60±30,47	103,48±33,08	0,040*
N-S-Ba	54,95±6,60	43,95±7,25	0,001*	54,95±6,60	43,95±7,25	0,001*
N-S/Me-Mb	31,56±7,46	33,28±8,12	0,602	31,56±7,46	33,28±8,12	0,602
N-Me	268,60±45,85	239,17±34,11	0,075	268,60±45,85	239,17±34,11	0,075
N-ENA	120,97±20,77	107,59±17,32	0,093	120,97±20,77	107,59±17,32	0,093
ENA-Me	155,03±25,72	134,48±22,36	0,045*	155,03±25,72	134,48±22,36	0,045*
S-Go	182,93±45,36	154,05±29,61	0,061	182,93±45,36	154,05±29,61	0,061
SN-ENP	108,11±26,17	84,52±18,01	0,012*	108,11±26,17	84,52±18,01	0,012*
ENA-ENP/ Mb-Me	26,25±3,76	22,12±8,16	0,166	26,25±3,76	22,12±8,16	0,166
ENA-ENP/S-N	173,54±3,34	168,84±5,17	0,022*	173,54±3,34	168,84±5,17	0,022*
ENA-ENP	140,06±33,34	123,67±23,28	0,155	140,06±33,34	123,67±23,28	0,155
Go-Me	160,79±42,08	145,25±23,51	0,327	160,79±42,08	145,25±23,51	0,327
SNA	88,74±8,14	80,66±3,27	0,001*	88,74±8,14	80,66±3,27	0,018*
SNB	84,10±9,71	79,63±6,65	0,178	84,10±9,71	79,63±6,65	0,178
ANB	4,65±3,25	1,03±5,68	0,092	4,65±3,25	1,03±5,68	0,092
Cd-Go	123,37±34,98	102,35±26,26	0,096	123,37±34,98	102,35±26,26	0,096
Hmax	265,78±69,59	227,54±38,31	0,155	265,78±69,59	227,54±38,31	0,155
Hmand	224,76±54,16	186,45±25,79	0,073	224,76±54,16	186,45±25,79	0,073
Hmand-Hmax	51,13±25,09	49,47±19,89	0,855	51,13±25,09	49,47±19,89	0,855
1. SN	108,77±13,73	106,39±14,59	0,697	108,77±13,73	106,39±14,59	0,697
1.PP	114,08±12,25	117,82±13,60	0,506	114,08±12,25	117,82±13,60	0,506
1. PM	87,32±5,60	81,20±8,24	0,062	87,32±5,60	81,20±8,24	0,062
1- PP	8,44±5,99	8,03±4,68	0,852	8,44±5,99	8,03±4,68	0,852
Me-Mb/Rs-Ri	52,59±4,91	55,27±8,47	0,393	52,59±4,91	55,27±8,47	0,393
6-PM	64,79±13,43	54,90±8,70	0,038	64,79±13,43	54,90±8,70	0,038*
1-PM	34,97±11,34	33,25±7,40	0,656	34,97±11,34	33,25±7,40	0,656
6-PP	39,98±13,19	39,44±6,55	0,912	39,98±13,19	39,44±6,55	0,912

*p<0,05/ Teste t de Student. A`-B`: Degrau de Witts; Medida l: neurocrânio anterior; Medida m: neurocrânio posterior; Medida n: altura do neurocrânio; medida q: altura da região occipital; N-S-Ba: Ângulo da base do crânio; N-S/Me-Mb: Ângulo Facial; N-Me: altura facial anterior; N-ENA: altura facial superior; S-Go: Altura Facial Posterior; SN-ENP: Altura Facial posterior superior; ENA-ENP; Mb-Me: angulação entre os maxilares; ENA-ENP/S-N: inclinação da maxila em graus; ENA-ENP: Comprimento da Maxila; Go-Me: Comprimento do corpo mandibular em milímetros; SNA: posição sagital da maxila em graus; SNB: posição sagital da mandíbula em graus; ANB: Relação Sagital entre os Maxilares em graus; CdGo: Comprimento do Ramo Mandibular em mm; Hmax: Comprimento Maxilar de acordo com Harvold/ Hmand: Comprimento Mandibular de acordo com Harvold; Hman-Hmax: Diferença de Harvold em mm; 1.NS: Inclinação dos Incisivos Superiores em relação a base do crânio em graus; 1.PP: inclinação dos Incisivos Superiores com relação ao plano palatino; 1.PM: Inclinação dos Incisivos Inferiores ao Plano Mandibular; 1-PP: Distância dos Incisivos Superiores ao Plano Palatino; Me-Mb; Rs-Ri: Ângulo Gonfaco; 6-PM: Distancia dos Incisivos Superiores em relação ao Plano Mandibular; 1-PM: Distancia dos Incisivos Inferiores em relação ao Plano Mandibular; 6-PP: Distancia dos Molares em Relação ao Plano Palatino.

Tabela 4: Avaliação de achados cefalométricos entre grupos controle, OI sem DI e OI com DI e entre grupos controles, OI sob uso de bisfosfonatos e OI sem bisfosfonatos.

	Dentinogênese Imperfeita (DI)			p-Valor	Bisfosfonatos (BF)			p-Valor
	Controle	Com OI sem DI	Com OI Com DI		Controle	OI sem BF	OI com BF	
A`-B`	-5,85±17,88	-7,54±13,94	-18,18±19,10a	0,042	-5,85±17,88	-26,01±23,03	-10,80±12,99a	0,006
Medida l	186,05±26,42	167,36±38,74	152,17±16,84a	0,000	186,05±26,42	165,95±18,07	148,72±24,55a	0,000
Medida m	263,48±44,49	305,82±79,94	281,81±55,60	0,369	263,48±44,49	337,80±21,19a	240,23±41,67b	0,002
Medida n	274,44±24,78	258,32±53,25	247,90±32,26	0,004	274,44±24,78	254,64±38,69	244,59±38,11	0,002
Medida q	139,79±35,41	136,61±42,23	106,36±31,68a	0,003	139,79±35,41	138,65±28,91	96,10±27,46a	0,000
N-S-Ba	51,86±9,19	54,50±7,85	45,80±8,29a	0,025	51,86±9,19	50,81±8,94	45,85±8,28	0,071
N-S/Me-Mb	31,37±6,09	28,41±6,56	33,78±7,98	0,183	31,37±6,09	32,40±9,91	32,86±6,49	0,709
N-Me	304,49±50,75	270,33±65,80	241,72±28,64a	0,000	304,49±50,75	268,82±38,81	237,19±37,26a	0,000
N-ENA	132,95±25,78	121,24±30,14	108,96±14,92a	0,001	132,95±25,78	117,62±18,00	108,86±19,86a	0,002
ENA-Me	176,90±29,68	155,46±37,07	136,59±19,91a	0,000	176,90±29,68	155,01±23,46	133,21±22,95a	0,000
S-Go	203,33±41,57	189,19±58,73	155,98±26,99a	0,000	203,33±41,57	179,50±39,75	154,39±33,96a	0,000
SN-ENP	112,64±22,43	109,11±38,99	87,13±15,07a	0,000	112,64±22,43	103,22±22,25	86,10±22,64a	0,000
ENA-ENP/ Mb-Me	23,93±6,63	22,97±4,94	23,52±7,95	0,936	23,93±6,63	26,69±7,44	21,59±6,43	0,170
ENA-ENP/S-N	171,27±9,56	172,84±6,80	169,74±4,54	0,685	171,27±9,56	173,26±3,07	168,73±5,39	0,374
ENA-ENP	140,03±25,29	144,63±44,15	125,13±20,45	0,082	140,03±25,29	141,02±24,01	122,04±27,98b	0,048
Go-Me	179,74±32,80	168,43±53,71	143,99±19,57a	0,000	179,74±32,80	162,28±32,86	143,34±28,86a	0,001
SNA	85,24±5,40	90,22±9,87	81,59±3,59ab	0,003	85,24±5,40	86,37±8,38	81,64±4,59	0,057
SNB	81,05±5,53	86,20±11,65	79,66±6,25	0,093	81,05±5,53	84,31±9,92	79,22±5,96	0,141
ANB	4,18±5,09	4,03±3,55	1,93±5,68	0,266	4,18±5,09	2,06±5,16	2,42±5,40	0,312
Cd-Go	138,52±33,45	130,80±42,67	103,93±24,34a	0,001	138,52±33,45	117,94±32,32	104,43±29,32a	0,001
Hmax	293,00±54,76	278,35±88,91	229,34±33,56a	0,000	293,00±54,76	260,54±57,18	228,42±48,34a	0,000
Hmand	235,67±36,48	233,19±70,71	190,33±22,15ab	0,000	235,67±36,48	211,38±34,62	192,42±44,53a	0,000
Hmand-Hmax	60,92±29,35	56,76±29,31	46,91±18,65	0,164	60,92±29,35	59,36±27,32	44,22±14,73	0,097
1. SN	107,34±10,73	110,09±16,80	106,35±13,39	0,801	107,34±10,73	114,61±14,77	103,62±12,52	0,096
1.PP	114,49±10,68	115,53±16,15	116,71±12,27	0,776	114,49±10,68	119,46±12,17	114,89±13,47	0,521
1. PM	82,90±7,43	87,69±5,95	82,10±8,02	0,275	82,90±7,43	86,67±7,77	81,91±7,60	0,330
1- PP	13,04±9,21	8,46±2,98	8,09±5,68	0,063	13,04±9,21	10,21±5,08	7,17±4,93a	0,044
Me-Mb/Rs-Ri	55,42±6,07	53,28±4,28	53,85±7,59	0,540	55,42±6,07	53,09±9,62	55,12±5,93	0,592
6-PM	79,14±15,90	65,93±15,84	56,17±8,98a	0,000	79,14±15,90	61,21±11,99a	57,31±11,45a	0,000
1-PM	49,70±10,87	36,95±12,86a	32,88±7,32a	0,000	49,70±10,87	38,06±10,23a	31,82±7,62a	0,000
6-PP	53,04±16,65	44,97±13,76	37,87±6,95a	0,001	53,04±16,65	45,37±10,81	36,78±7,23a	0,001

a p<0,05 versus controle/ b p<0,05 versus Com OI sem DI ou OI sem BF/ Teste ANOVA/Bonferroni. A`-B`: Degrau de Witts; Medida l: neurocrânio anterior; Medida m: neurocrânio posterior; Medida n: altura do neurocrânio; medida q: altura da região occipital; N-S-Ba: Ângulo da base do crânio; N-S/Me-Mb: Ângulo Facial; N-Me: altura facial anterior; N-ENA: altura facial superior; S-Go: Altura Facial Posterior; SN-ENP: Altura Facial posterior superior; ENA-ENP; Mb-Me: angulação entre os maxilares; ENA-ENP/S-N: inclinação da maxila em graus; ENA-ENP: Comprimento da Maxila; Go-Me: Comprimento do corpo mandibular em milímetros; SNA: posição sagital da maxila em graus; SNB: posição sagital da mandíbula em graus; ANB: Relação Sagital entre os Maxilares em graus; CdGo: Comprimento do Ramo Mandibular em mm; Hmax: Comprimento Maxilar de acordo com Harvold/ Hmand: Comprimento Mandibular de acordo com Harvold; Hman-Hmax: Diferença de Harvold em mm; 1.NS: Inclinação dos Incisivos Superiores em relação a base do crânio em graus; 1.PP: inclinação dos Incisivos Superiores com relação ao plano palatino; 1.PM: Inclinação dos Incisivos Inferiores ao Plano Mandibular; 1-PP: Distância dos Incisivos Superiores ao Plano Palatino; Me-Mb; Rs-Ri: Ângulo Goníaco; 6-PM: Distancia dos Incisivos Superiores em relação ao Plano Mandibular; 1-PM: Distancia dos Incisivos Inferiores em relação ao Plano Mandibular; 6-PP: Distancia dos Molares em Relação ao Plano Palatino.

Tabela 5: Estudo de correlação de Pearson do tempo de uso de bisfosfonato com as variáveis cefalométricas em indivíduos com OI.

Tempo de Uso de Bisfosfonatos – Correlação Estatística		
	Valor r (Correlação de Pearson)	p-value
A`-B`	-0,108	0,689
Medida l	0,005	0,985
Medida m	0,793	0,11
Medida n	-0,163	0,547
Medida q	0,306	0,267
N-S-Ba	-0,076	0,779
N-S/Me-Mb	-0,494	0,052
N-Me	0,094	0,73
N-ENA	0,041	0,88
ENA-Me	0,025	0,926
S-Go	0,219	0,416
SN-ENP	0,089	0,743
ENA-ENP/ Mb-Me	-0,294	0,268
ENA-ENP/S-N	0,244	0,362
ENA-ENP	0,23	0,391
Go-Me	0,292	0,273
SNA	-0,033	0,902
SNB	0,46	0,073
ANB	-0,537	0,032*
Cd-Go	0,409	0,116
Hmax	0,304	0,253
Hmand	0,066	0,807
Hmand-Hmax	0,724	0,002*
1. SN	0,427	0,099
1.PP	0,300	0,26
1. PM	-0,242	0,366
1- PP	0,535	0,033*
Me-Mb/Rs-Ri	0,331	0,21
6-PM	0,251	0,348
1-PM	0,276	0,301
6-PP	0,224	0,405

Correlação de Pearson, p-value: *p>0,05/ **p>0,01. A`-B`: Degrau de Witts; Medida l: neurocrânio anterior; Medida m: neurocrânio posterior; Medida n: altura do neurocrânio; medida q: altura da região occipital; N-S-Ba: Ângulo da base do crânio; N-S/Me-Mb: Ângulo Facial; N-Me: altura facial anterior; N-ENA: altura facial superior; S-Go: Altura Facial Posterior; SN-ENP: Altura Facial posterior superior; ENA-ENP; Mb-Me: angulação entre os maxilares; ENA-ENP/S-N: inclinação da maxila em graus; ENA-ENP: Comprimento da Maxila; Go-Me: Comprimento do corpo mandibular em milímetros; SNA: posição sagital da maxila em graus; SNB: posição sagital da mandíbula em graus; ANB: Relação Sagital entre os Maxilares em graus; CdGo: Comprimento do Ramo Mandibular em mm; Hmax: Comprimento Maxilar de acordo com Harvold/ Hmand: Comprimento Mandibular de acordo com Harvold; Hman-Hmax: Diferença de Harvold em mm; 1.NS: Inclinação dos Incisivos Superiores em relação a base do crânio em graus; 1.PP: inclinação dos Incisivos Superiores com relação ao plano palatino; 1.PM: Inclinação dos Incisivos Inferiores ao Plano Mandibular; 1-PP: Distância dos Incisivos Superiores ao Plano Palatino; Me-Mb; Rs-Ri: Ângulo Goníaco; 6-PM: Distancia dos Incisivos Superiores em relação ao Plano Mandibular; 1-PM: Distancia dos Incisivos Inferiores em relação ao Plano Mandibular; 6-PP: Distancia dos Molares em Relação ao Plano Palatino.

4. CONCLUSÃO GERAL

Baseados nos dois capítulos do presente estudos, podemos concluir que:

1) Há uma prevalência significativa de alterações dentárias em pacientes com OI, especialmente a ocorrência de dentinogênese imperfeita, quando comparados com indivíduos controles pareados, destacando a importância da investigação oral em pacientes clinicamente comprometidos. A terapia com bisfosfonatos foi associada à impactação dentária e a dentes ectópicos, e os pacientes submetidos a mais de 7 anos de tratamento apresentaram alta prevalência de obliteração pulpar.

2) Pacientes com OI, no geral, possuem neurocrânio e faces reduzidas em dimensões sagitais e horizontais relação a indivíduos saudáveis. A OI tipo 4 em relação à OI tipo 1 apresenta um neurocrânio mais curto em altura e uma face com maxila mais retruída. Além disso, a redução da dimensão de neurocrânio e do comprimento maxilar parece estar relacionada, clinicamente, ao uso de BF, e o tempo do uso relacionado à diminuição do ANB, aumento da diferença esquelética maxilo-mandibular de Harvold e extrusão dentária de incisivo superior.

REFERÊNCIAS

1. ANDERSEN, Poul Erik; HAUGE, Mogens. Osteogenesis imperfecta: a genetic, radiological, and epidemiological study. **Clinical genetics**, v. 36, n. 4, p. 250-255, 1989.
2. ANDERSSON, K., DAHLLÖF, G., LINDAHL, K., KINDMARK, A., GRIGELIONIENE, G., ÅSTRÖM, E., e MALMGREN, B. Mutations in COL1A1 and COL1A2 and dental aberrations in children and adolescents with osteogenesis imperfecta—A retrospective cohort study. **PloS one**, v. 12, n. 5, p. e0176466, 2017.
3. APOLINÁRIO, A. C., FIGUEIREDO, P. T., GUIMARÃES, A. T., ACEVEDO, A. C., CASTRO, L. C., PAULA, A. P., e LEITE, A. F. Pamidronate affects the mandibular cortex of children with osteogenesis imperfecta. **Journal of dental research**, v. 94, n. 3_suppl, p. 95S-102S, 2015.
4. APOLINÁRIO, A. C., SINDEAUX, R., DE SOUZA FIGUEIREDO, P. T., GUIMARÃES, A. T., ACEVEDO, A. C., CASTRO, L. C., e LEITE, A. F. Dental panoramic indices and fractal dimension measurements in osteogenesis imperfecta children under pamidronate treatment. **Dentomaxillofacial Radiology**, v. 45, n. 4, p. 20150400, 2016.
5. ARPONEN, H., MÄKITIE, O., HAUKKA, J., RANTA, H., EKHOLM, M., MÄYRÄNPÄÄ, M. K., KAITILA, I. e WALTIMO-SIRÉN, J. Prevalence and natural course of craniocervical junction anomalies during growth in patients with osteogenesis imperfecta. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 27, n. 5, p. 1142-1149, 2012.
6. Associação Brasileira de Osteogênese Imperfeita - ABOI, 2008

7. BALJET, B. Aspects of the history of osteogenesis imperfecta (Vrolik's syndrome). **Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger**, v. 184, n. 1, p. 1-7, 2002.
8. BONAFE, L., CORMIER-DAIRE, V., HALL, C., LACHMAN, R., MORTIER, G., MUNDLOS, S. e SPRANGER, J. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2015 revision. **American journal of medical genetics Part A**, v. 167, n. 12, p. 2869-2892, 2015.
9. BRADASCHIA-CORREA, Vivian; MASSA, Luciana F.; ARANA-CHAVEZ, Victor E. Effects of alendronate on tooth eruption and molar root formation in young growing rats. **Cell and tissue research**, v. 330, n. 3, p. 475-485, 2007.
10. CAO, Yang-Jia; ZHANG, Hao; ZHANG, Zhen-Lin. NOVEL MUTATIONS IN THE WNT1, TMEM38B, P4HB, AND PLS3 GENES IN FOUR UNRELATED CHINESE FAMILIES WITH OSTEOGENESIS IMPERFECTA. **Endocrine Practice**, v. 25, n. 3, p. 230-241, 2019.
11. CHANG P.C.; LIN, S.Y.; HSU, K.H The craniofacial characteristics of osteogenesis imperfecta patients. **The European Journal of Orthodontics**, v. 29, n. 3, p. 232-237, 2007.
12. CHEN, C. P., LIN, S. P., SU, Y. N., CHERN, S. R., LIN, M. H., SU, J. W., e WANG, W. Osteogenesis imperfecta type IV: prenatal molecular diagnosis and genetic counseling in a pregnancy carried to full term with favorable outcome. **Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 51, n. 2, p. 271-275, 2012.
13. CHEUNG, M. S., ARPONEN, H., ROUGHLEY, P., AZOUZ, M. E., GLORIEUX, F. H., WALTIMO-SIRÉN, J., e RAUCH, F. Cranial base abnormalities in

- osteogenesis imperfecta: phenotypic and genotypic determinants. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 26, n. 2, p. 405-413, 2011.
14. CHEUNG, M.S.; GLORIEUX, F. H. Osteogenesis imperfecta: update on presentation and management. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, v. 9, n. 2, p. 153-160, 2008.
15. COSTA, F. W. G., CHAVES, F. N., NOGUEIRA, A. S., RODRIGUES CARVALHO, F. S., PEREIRA, K. M. A., KURITA, L. M. e FONTELES, C. S. R. Clinical aspects, imaging features, and considerations on bisphosphonate-related osteonecrosis risk in a pediatric patient with osteogenesis imperfecta. **Case reports in dentistry**, v. 2014, 2014.
16. DAGDEVIREN, D., TAMIMI, F., LEE, B., SUTTON, R., RAUCH, F., e RETROUVEY, J. M . Dental and craniofacial characteristics caused by the p. Ser40Leu mutation in IFITM5. **American Journal of Medical Genetics Part A**, v. 179, n. 1, p. 65-70, 2019.
17. DE CAMARGO MORAES, P., SILVA, C. A. B., SOARES, A. B., PASSADOR-SANTOS, F., CORRÊA, M. E. P., DE ARAÚJO, N. S. e DE ARAÚJO, V. C. Tooth alterations in areas of bisphosphonate-induced osteonecrosis. **Clinical oral investigations**, v. 19, n. 2, p. 489-495, 2015.
18. DURÃO, A. R., PITTAYAPAT, P., ROCKENBACH, M. I. B., OLSZEWSKI, R., NG, S., FERREIRA, A. P., e JACOBS, R. Validity of 2D lateral cephalometry in orthodontics: a systematic review. **Progress in orthodontics**, v. 14, n. 1, p. 31, 2013.
19. FALK, C. T., SCHWARTZ, R. C., RAMIREZ, F. e TSIPOURAS, P. Use of molecular haplotypes specific for the human pro alpha 2 (I) collagen gene in

- linkage analysis of the mild autosomal dominant forms of osteogenesis imperfecta. **American journal of human genetics**, v. 38, n. 3, p. 269, 1986.
20. FORLINO, A., CABRAL, W. A., BARNES, A. M., e MARINI, J. C. New perspectives on osteogenesis imperfecta. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 7, n. 9, p. 540, 2011.
21. FOSTER, B. L., RAMNITZ, M. S., GAFNI, R. I., BURKE, A. B., BOYCE, A. M., LEE, J. S. e COLLINS, M. T. Rare bone diseases and their dental, oral, and craniofacial manifestations. **Journal of dental research**, v. 93, n. 7_suppl, p. 7S-19S, 2014.
22. GAGE, J. P.; FRANCIS, M. J. O.; SMITH, R. Abnormal amino acid analyses obtained from osteogenesis imperfecta dentin. **Journal of dental research**, v. 67, n. 8, p. 1097-1102, 1988.
23. GLORIEUX, F.H.; RAUCH, F.; PLOTKIN, H.; WARD, L.; TRAVERS, R.; RAUGHLEY, P., LALIC, L., GLORIEUX, D.F.; FASSIER, F., BISHOP, N.J. Type V osteogenesis imperfecta: A new form of brittle bone disease. **J Bone Min Res** n. 15, p. 1650–1658, 2000.
24. GLORIEUX, F.H.; WARD, L.M.; RAUCH, F.; LALIC, L., ROUGHLEY, P.J., TRAVERS, R. Osteogenesis imperfecta type VI: A form of brittle bone disease with a mineralization defect. **J Bone Min Res**. n. 17, p. 30–38, 2002
25. GRIER IV, R. L.; WISE, G. E. Inhibition of tooth eruption in the rat by a bisphosphonate. **Journal of dental research**, v. 77, n. 1, p. 8-15, 1998.
26. HALD, J. D., FOLKESTAD, L., SWAN, C. Z., WANSCHER, J., SCHMIDT, M., GJØRUP, H. e HARSLOF, T. Osteogenesis imperfecta and the teeth, eyes, and ears—a study of non-skeletal phenotypes in adults. **Osteoporosis International**, v. 29, n. 12, p. 2781-2789, 2018.

27. HAMMER, Gaël P.; DU PREL, Jean-Baptist; BLETTNER, Maria. Avoiding bias in observational studies: part 8 in a series of articles on evaluation of scientific publications. **Deutsches Ärzteblatt International**, v. 106, n. 41, p. 664, 2009.
28. HIRAGA, T., NINOMIYA, T., HOSOYA, A. e NAKAMURA, H. Administration of the bisphosphonate zoledronic acid during tooth development inhibits tooth eruption and formation and induces dental abnormalities in rats. **Calcified tissue international**, v. 86, n. 6, p. 502-510, 2010.
29. ISSHIKI, Y.; TAKAHASHI, I.; MARUYAMA, H. Morphological studies on osteogenesis imperfecta, especially in teeth, dental arch and facial cranium. **Nihon Kyosei Shika Gakkai zasshi= The journal of Japan Orthodontic Society**, v. 25, n. 1, p. 45-53, 1966.
30. JÚNIOR, L.G.G.; PINTO, A.S.; RAVELI, D.B.; SAKIMA, M.T.; MARTINS, L.P.; SAKIMA, T.; GONÇALVES, J.R.; BARRETO, C.S. **R Dental Press Ortodon Ortop Facial**. v. 10, n. 1, p. 139-157, 2005.
31. KAMOUN-GOLDRAT, A.; GINISTY, D. e MERRER, M. L. Effects of bisphosphonates on tooth eruption in children with osteogenesis imperfecta. **European journal of oral sciences**, v. 116, n. 3, p. 195-198, 2008.
32. KIM, J.-W.; SIMMER, J. P. Hereditary dentin defects. **Journal of dental research**, v. 86, n. 5, p. 392-399, 2007.
33. KOREEDA-MIURA, M.; ONISHI, T., OOSHIMA, T. Significance of histopathologic examination in the diagnosis of dentin defects associated with type IV osteogenesis imperfecta: Two case reports. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, v. 95, n. 1, p. 85-89, 2003.
34. KOVERO, O., PYNNÖNEN, S., KUURILA-SVAHN, K., KAITILA, I., e WALTIMO-SIRÉN, J. Skull base abnormalities in osteogenesis imperfecta: a

- cephalometric evaluation of 54 patients and 108 control volunteers. **Journal of neurosurgery**, v. 105, n. 3, p. 361-370, 2006.
35. LANDIS, J. R. e KOCH, G. G. The measurement of observer agreement for categorical data. **biometrics**, p. 159-174, 1977.
36. LEWALLEN, S. e COURTRIGHT, P. Epidemiology in practice: case-control studies. **Community Eye Health**, v. 11, n. 28, p. 57, 1998.
37. LINDAHL, K., ÅSTRÖM, E., RUBIN, C. J., GRIGELIONIENE, G., MALMGREN, B., LJUNGGREN, Ö., e KINDMARK, A. Genetic epidemiology, prevalence, and genotype–phenotype correlations in the Swedish population with osteogenesis imperfecta. **European Journal of Human Genetics**, v. 23, n. 8, p. 1042, 2015.
38. LINDAHL, K.; LANGDAHL, B.; LJUNGGREN, Ö.; KINDMARK, A. Treatment of osteogenesis imperfecta in adults. **Eur J Endocrinol**. n.171, v.2, p.79-90, 2014.
39. LUDER, H. U., RAGHUNATH, M., e STEINMANN, B. Mild dental findings associated with severe osteogenesis imperfecta due to a point mutation in the alpha 2 (I) collagen gene demonstrate different expression of the genetic defect in bone and teeth. **Journal of craniofacial genetics and developmental biology**, v. 16, n. 3, p. 156-163, 1996.
40. LUKINMAA, P. L., RANTA, H., RANTA, K., KAITILA, I., e HIETANEN, J. Dental findings in osteogenesis imperfecta: II. Dysplastic and other developmental defects. **Journal of craniofacial genetics and developmental biology**, v. 7, n. 2, p. 127-135, 1987.
41. LUND, Allan M. et al. Osteogenesis imperfecta: Mosaicism and refinement of the genotype-phenotype map in OI type III. **Human mutation**, v. 13, n. 6, p. 503-503, 1999.

42. MAJORANA, A., BARDELLINI, E., BRUNELLI, P. C., LACAITA, M., CAZZOLLA, A. P., e FAVIA, G. Dentinogenesis imperfecta in children with osteogenesis imperfecta: a clinical and ultrastructural study. **International Journal of Paediatric Dentistry**, v. 20, n. 2, p. 112-118, 2010.
43. MALMGREN B, ANDERSSON K, LINDAHL K, KINDMARK A, GRIGELIONIENE G, ZACHARIADIS V, DAHLLÖF G, ÅSTRÖM E. Tooth agenesis in osteogenesis imperfecta related to mutations in the collagen type I genes. **Oral diseases**, v. 23, n. 1, p. 42-49, 2017.
44. MALMGREN, B.; NORGRÉN, S. Dental aberrations in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. **Acta Odontologica Scandinavica**, v. 60, n. 2, p. 65-71, 2002.
45. NAJIRAD, M., MA, M. S., RAUCH, F., SUTTON, V. R., LEE, B., RETROUVEY, J. M., e ESFANDIARI, S. Oral health-related quality of life in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: cross-sectional study. **Orphanet journal of rare diseases**, v. 13, n. 1, p. 187, 2018.
46. O'CONNELL, A. C.; MARINI, J. C. Evaluation of oral problems in an osteogenesis imperfecta population. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, v. 87, n. 2, p. 189-196, 1999.
47. PACHECO, A.B.; BOLZAN, G.P.; DUTRA, A.B.P; SILVA, A.M.T. Contribuições da cefalometria para o diagnóstico fonoaudiológico. **Distúrb Comun.**, v.1, n. 24p. 5-10, 2012
48. RAUCH F. e GLORIEUX F. H. Osteogenesis imperfecta. *The Lancet*, 2004; 363, 1377-85.
49. RAUCH, Frank; GLORIEUX, Francis H. Osteogenesis imperfecta. **The Lancet**, v. 363, n. 9418, p. 1377-1385, 2004.

50. RETROUVEY, J. M., TAQI, D., TAMIMI, F., DAGDEVIREN, D., GLORIEUX, F. H., LEE, B., e ESPOSITO, P. Oro-dental and cranio-facial characteristics of osteogenesis imperfecta type V. **European journal of medical genetics**, 2018.
51. RICE, D. P. C.; KIM, H.-J.; THESLEFF, I. Detection of gelatinase B expression reveals osteoclastic bone resorption as a feature of early calvarial bone development. **Bone**, v. 21, n. 6, p. 479-486, 1997.
52. RÍOS-RODENAS, M., DE NOVA, J., GUTIÉRREZ-DÍEZ, M. P., FEIJÓO, G., MOURELLE, M. R., GARCILAZO, M., e ORTEGA-ARANEGUI, R. A cephalometric method to diagnosis the craniovertebral junction abnormalities in osteogenesis imperfecta patients. **Journal of clinical and experimental dentistry**, v. 7, n. 1, p. e153, 2015.
53. RIZKALLAH, J., SCHWARTZ, S., RAUCH, F., GLORIEUX, F., VU, D. D., MULLER, K., e RETROUVEY, J. M. Evaluation of the severity of malocclusions in children affected by osteogenesis imperfecta with the peer assessment rating and discrepancy indexes. **American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics**, v. 143, n. 3, p. 336-341, 2013.
54. ROSE, S., VAN DER LAAN, M. A double robust approach to causal effects in case-control studies. **American journal of epidemiology**, v. 179, n. 6, p. 663-669, 2014.
55. RUSSELL, R. G. G., WATTS, N. B., EBETINO, F. H., e ROGERS, M. J. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. **Osteoporosis international**, v. 19, n. 6, p. 733-759, 2008.

56. SAKAKURA, C. E., MORAIS, J. A. N. D., LOFFREDO, L. C. M., e SCAF, G. A survey of radiographic prescription in dental implant assessment. **Dentomaxillofacial radiology**, v. 32, n. 6, p. 397-400, 2003.
57. SCHWARTZ, S.; TSIPOURAS, P. Oral findings in osteogenesis imperfecta. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology**, v. 57, n. 2, p. 161-167, 1984.
58. SHAHBAZIAN, M., VANDEWOUDE C., WYATT, J., e JACOBS, R. Comparative assessment of panoramic radiography and CBCT imaging for radiodiagnostics in the posterior maxilla. **Clinical oral investigations**, v. 18, n. 1, p. 293-300, 2014.
59. SHARAN, A., MADJAR, D. Correlation between maxillary sinus floor topography and related root position of posterior teeth using panoramic and cross-sectional computed tomography imaging. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, v. 102, n. 3, p. 375-381, 2006.
60. SHIELDS, E. D.; BIXLER, D.; EL-KAFRAWY, A. M. A proposed classification for heritable human dentine defects with a description of a new entity. **Archives of oral biology**, v. 18, n. 4, p. 543-IN7, 1973.
61. SILLENCE, D. O.; RIMOIN, D. L.; DANKS, D. M. Clinical variability in osteogenesis imperfecta—Variable expressivity or genetic heterogeneity. **Birth Defects**. n.15, p. 113–129, 1979a.
62. SILLENCE, Doetal; SENN, A. e DANKS, D. M. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. **Journal of medical genetics**, v. 16, n. 2, p. 101-116, 1979.
63. SMEKTAŁA, T., JĘDRZEJEWSKI, M., SZYNDEL, J., SPORNIAK-TUTAK, K., e OLSZEWSKI, R. Experimental and clinical assessment of three-dimensional

- cephalometry: a systematic review. **Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery**, v. 42, n. 8, p. 1795-1801, 2014.
64. STENVIK, ARILD; LARHEIM, TORE A.; STORHAUG, KARI. Incisor and jaw relationship in 27 persons with osteogenesis imperfecta. **European Journal of Oral Sciences**, v. 93, n. 1, p. 56-60, 1985.
65. TOURNIS, S., DEDE, A. D. Osteogenesis imperfecta—a clinical update. **Metabolism**, v. 80, p. 27-37, 2018.
66. VAN DIJK, F. S.; SILLENCE, D. O. Osteogenesis imperfecta: clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. **American journal of medical genetics Part A**, v. 164, n. 6, p. 1470-1481, 2014.
67. VROLIK, W. Tabulae ad illustrandam embryogenesis hominis et mammalium, tam naturalem quam abnormem. GMP Londonck, 1849.
68. VUORIMIES, I., MÄYRÄNPÄÄ, M. K., VALTA, H., KRÖGER, H., TOIVIAINEN-SALO, S., e MÄKITIE, O. Bisphosphonate treatment and the characteristics of femoral fractures in children with osteogenesis imperfecta. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 102, n. 4, p. 1333-1339, 2017.
69. WALTIMO-SIRÉN, J., KOLKKA, M., PYNNÖNEN, S., KUURILA, K., KAITILA, I., e KOVERO, O. Craniofacial features in osteogenesis imperfecta: a cephalometric study. **American Journal of Medical Genetics Part A**, v. 133, n. 2, p. 142-150, 2005.
70. WANG, L., HUANG, J., MOORE, D. C., SONG, Y., EHRLICH, M. G., e YANG, W. SHP2 regulates intramembranous ossification by modifying the TGF β and BMP2 signaling pathway. **Bone**, v. 120, p. 327-335, 2019.

71. WARD L. M., RAUCH F., TRAVERS R., CHABOT G., AZOUZ E. M., LALIC L., ROUGHLEY P. J. e GLORIEUX F. H. Osteogenesis imperfecta type VII: an autosomal recessive form of brittle bone disease. **Bone**, v. 31, n. 1, p. 12-18, 2002.
72. WARMAN, Matthew L. et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision. **American journal of medical genetics Part A**, v. 155, n. 5, p. 943-968, 2011.
73. WEIL, ULRICH H. Osteogenesis imperfecta: historical background. **Clinical orthopaedics and related research**, n. 159, p. 6-10, 1981.
74. WITKOP JR, Carl J. Hereditary defects of dentin. **DCNA**, v. 19, p. 36-37, 1975.

APÊNDICE A
UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM
CURSO DE ODONTOLOGIA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título da Pesquisa: “ESTUDO RADIOGRÁFICO DE PARÂMETROS CRANIOFACIAIS E CARPAIS EM INDIVÍDUOS BRASILEIROS COM OSTEOGÊNESE IMPERFEITA”

Nome do Pesquisador: Profa. Dra. Thyciana Rodrigues Ribeiro

O Sr(a) está sendo convidado(a) a participar como voluntário(a) de uma pesquisa. Você não deve participar contra a sua vontade. Leia atentamente as informações abaixo e faça qualquer pergunta que desejar, para que todos os procedimentos desta pesquisa sejam esclarecidos.

Ao assinar este termo, você estará declarando que, por livre e espontânea vontade, estará participando como voluntário do projeto de pesquisa citado acima, de responsabilidade da Cirurgiã-Dentista Thyciana Rodrigues Ribeiro do Curso de Odontologia da Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem da Universidade Federal do Ceará. O abaixo-assinado estará ciente que:

a) Nessa pesquisa, serão selecionados 15 pacientes portadores de osteogênese imperfeita e 30 participantes sem osteogênese imperfeita;

b) A sra (sr.) está sendo convidada(o) a participar desta pesquisa que tem como finalidade identificar as alterações craniofaciais, dentais e de crescimento presentes nas radiografias de pacientes portadores dos diferentes tipos de osteogênese imperfeita e compará-los com valores de normalidade.

c) Ao participar deste estudo a sra (sr) permitirá que o (a) pesquisador (a) realize três radiografias, duas do seu rosto e uma da sua mão, estando ciente que suas imagens e seu caso clínico não serão divulgados. A sra (sr.) tem liberdade de se recusar a participar e ainda se

recusar a continuar participando em qualquer fase da pesquisa, sem qualquer prejuízo para a sra (sr.). Sempre que quiser poderá pedir mais informações sobre a pesquisa através do telefone do (a) pesquisador (a) do projeto e, se necessário através do telefone do Comitê de Ética em Pesquisa.

d) A sua participação nesta pesquisa não traz complicações legais e também não traz nenhum risco a sua saúde, uma vez que os efeitos potenciais da radiação proveniente dos aparelhos de raio x odontológicos são mínimos. Além disso, você estará protegido de algum possível efeito danoso do raio x com um avental plumbífero com um tamanho suficiente para proteger tórax, abdômen e órgãos reprodutores. Os procedimentos adotados nesta pesquisa obedecem aos Critérios da Ética em Pesquisa com Seres Humanos conforme Resolução no. 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. Nenhum dos procedimentos usados oferece riscos à sua dignidade.

e) Todas as informações coletadas neste estudo são estritamente confidenciais. Somente o (a) pesquisador (a) e o (a) orientador (a) terão conhecimento dos dados.

f) O voluntário com osteogênese imperfeita, uma vez recrutado a participar da pesquisa com o seu consentimento, terá direito a um tratamento odontológico através do projeto SEMENTE da UFC. Os pacientes do GCON já estarão recebendo tratamento odontológico através do curso de Odontologia da Universidade Federal do Ceará. Além disso, como benefício indireto, esperamos que este estudo traga informações importantes sobre a caracterização etiopatogênica de alterações do sistema estomatognático desses pacientes de osteogênese imperfeita juntamente com os resultados indicativos de crescimento ósseo. Os pesquisadores têm como compromisso publicar os resultados obtidos.

A sra (sr.) não terá nenhum tipo de despesa para participar desta pesquisa, bem como nada será pago por sua participação

Endereço da responsável pela pesquisa:

Nome: Thyciana Rodrigues Ribeiro

Instituição: Universidade Federal do Ceará / Curso de Odontologia

Endereço: Rua Monsenhor Furtado, s/n, Rodolfo Teófilo

Telefones para contato: 3366 8344 / 9974 6688

ATENÇÃO: Para informar qualquer questionamento durante a sua participação no estudo, dirija-se ao:**Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará****Rua Coronel Nunes de Melo, 1127 Rodolfo Teófilo****Telefone 3366 8338.**

O abaixo assinado, _____, _____anos, RG nº _____ declara que é de livre e espontânea vontade que está participando como voluntário da pesquisa. Eu declaro que li cuidadosamente este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e que, após sua leitura livre, tive oportunidade de fazer perguntas sobre o conteúdo do mesmo, como também sobre a pesquisa, e recebi explicações que responderam por completo minhas dúvidas. E declaro ainda estar recebendo uma cópia assinada deste termo.

Nome do voluntário	Data	Assinatura
Nome do pesquisador	Data	Assinatura
Nome da testemunha (se o voluntário não souber ler)	Data	Assinatura
Nome do profissional que aplicou o T.C.L.E.	Data	Assinatura

Fortaleza ___/___/___

APÊNDICE B
UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLÓGICA E ENFERMAGEM
CURSO DE ODONTOLOGIA

TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar da pesquisa “ESTUDO RADIOGRÁFICO DE PARÂMETROS CRANIOFACIAIS E CARPAIS EM INDIVÍDUOS BRASILEIROS COM OSTEOGÊNESE IMPERFEITA”. Neste estudo, pretendemos avaliar parâmetros craniofaciais, dentais e de crescimento ósseo em pacientes com osteogênese imperfeita.

O motivo que nos leva a estudar esse assunto é pela falta de informação detalhada a respeito do rosto e do crescimento ósseo de pessoas com a síndrome “Osteogênese Imperfeita”. Para este estudo, adotaremos o(s) seguinte(s) procedimento(s): iremos tirar três radiografias suas (duas do seu rosto e uma da sua mão). Depois, sem a sua presença, avaliaremos essas radiografias.

Para participar deste estudo, o responsável por você deverá autorizar e assinar um termo de consentimento. Você não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Você será esclarecido(a) em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se. O responsável por você poderá retirar o consentimento ou interromper a sua participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que é atendido(a) pelo pesquisador que irá tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Você não será identificado em nenhuma publicação. Este estudo não apresenta risco a você. Apesar disso, você tem assegurado o direito a ressarcimento ou indenização no caso de quaisquer danos eventualmente produzidos pela pesquisa.

Os resultados estarão à sua disposição quando finalizada. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a permissão do responsável por você. Os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 anos, e após esse tempo serão destruídos. Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma cópia será arquivada pelo pesquisador responsável, e a outra será fornecida a você.

Eu, _____, portador(a) do documento de Identidade _____ (se já tiver documento), fui informado(a) dos objetivos do presente estudo de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações, e o meu responsável poderá modificar a decisão de participar se assim o desejar. Tendo o consentimento do meu responsável já assinado, declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo assentimento e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Fortaleza, ____ de _____ de 20 ____

Assinatura do(a) menor

Assinatura do pesquisador

Em caso de dúvidas com respeito aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar:

Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará
Rua Coronel Nunes de Melo, 1000, 3366-8344; Att., CEP/UFC

PESQUISADOR(A) RESPONSÁVEL: DRA. Thyciana Rodrigues Ribeiro

ENDEREÇO: Rua Monsenhor Furtado, 1273, Rodolfo Teófilo, Fortaleza - CE Brasil
CEP 60430-355

ANEXO A
PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
CEARÁ/ PROPESQ



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ESTUDO RADIOGRÁFICO DE PARÂMETROS CRANIOFACIAIS E CARPAIS EM INDIVÍDUOS BRASILEIROS COM OSTEOGÊNESE IMPERFEITA

Pesquisador: Thyciana Rodrigues Ribeiro

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 53909316.8.0000.5054

Instituição Proponente: Departamento de Clínica Odontológica

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.520.366

Apresentação do Projeto:

Projeto de pesquisa da Profa. Thyciana Rodrigues Ribeiro pautado nas alterações craniofaciais e dentárias em pacientes com Osteogênese imperfeita (OI). É objetivo do estudo analisar as alterações radiográficas dos componentes craniofaciais, dentais e de crescimento ósseo nesse público de paciente. Serão selecionados 30 pacientes do Projeto SEMENTE (UFC) com diagnóstico médico prévio de OI e 60 pacientes não-sindrômicos para compor o grupo controle, estes últimos a partir do atendimento de rotina no curso de Odontologia. Serão avaliadas radiografia carpal para análise do crescimento ósseo, telerradiografia lateral para a observação dos parâmetros craniofaciais e radiografias panorâmicas digitais para a verificação de alterações orais e craniofaciais. Um único examinador fará todas as análises cefalométricas dos pacientes (calibração Kappa Intra-examinador). Os dados serão tabulados em planilha do software Microsoft Excel®, expressos em média \pm desvio padrão, mediana e percentis. A análise estatística será realizada através do software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versão 20.0, ambiente Windows®, sendo considerado com significância estatística, valores de $p < 0,05$.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-275

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8344

E-mail: comepe@ufc.br

Continuação do Parecer: 1.520.366

Analisar as alterações radiográficas dos componentes craniofaciais, dentários e de crescimento ósseo em pacientes com Osteogênese Imperfeita.

Objetivo Secundário:

- Avaliar o crescimento ósseo em pacientes com OI em radiografia carpal;
- Analisar parâmetros cefalométricos em telerradiografias de pacientes com OI;
- Analisar a presença de alterações orais e craniofaciais em pacientes com OI em radiografia panorâmica;
- Comparar dados de crescimento ósseo, parâmetros cefalométricos e alterações orais e craniofaciais de pacientes com e sem OI.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A pesquisa apresenta baixo risco visto que os efeitos potenciais da radiação proveniente dos aparelhos de raio x odontológicos são mínimos, e, os pacientes estarão protegidos através do uso de aventais plumbíferos com tamanho suficiente para proteger tireóide, tórax, abdômen e órgãos reprodutores. Todos os pacientes recrutados para a pesquisa continuarão recebendo assistência odontológica e, além disso, como benefício indireto, ressalta-se a possibilidade do entendimento da associação das alterações do sistema estomatognático com os resultados indicativos de crescimento ósseo.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa tem mérito científico, estando contemplados os aspectos éticos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A pesquisadora apresentou a este comitê: projeto, folha de rosto devidamente preenchida e assinada pelo chefe do Departamento de Clínica Odontológica, declaração de concordância da equipe executora, autorização da clínica de Radiologia Odontológica, orçamento, currículo lattes da pesquisadora principal, termo de assentimento, cronograma e TCLE.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Todas as solicitações do relator foram atendidas.

Não há pendência nem ética nem documental.

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro: Rodolfo Teófilo

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8344

CEP: 60.430-275

E-mail: comepe@ufc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
CEARÁ/ PROPESQ



Continuação do Parecer: 1.520.366

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_652285.pdf	18/04/2016 15:49:45		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_corrigido_18_04_2016versao2.pdf	18/04/2016 15:48:51	Thyciana Rodrigues Ribeiro	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Osteogenese_Lara_18_04_2016corrigido.pdf	18/04/2016 15:48:12	Thyciana Rodrigues Ribeiro	Aceito
Cronograma	Cronograma_atualizado_18_04_2016.pdf	18/04/2016 14:56:17	Thyciana Rodrigues Ribeiro	Aceito
Outros	carta_solicitando_apreciacao.pdf	05/03/2016 16:55:42	Thyciana Rodrigues Ribeiro	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracao_de_concordancia_signed.pdf	05/03/2016 16:55:02	Thyciana Rodrigues Ribeiro	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO_DE_ASSENTIMENTO.pdf	05/03/2016 16:53:47	Thyciana Rodrigues Ribeiro	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	DECLARACAO_DE_INFRAESTRUTURA.pdf	05/03/2016 16:52:14	Thyciana Rodrigues Ribeiro	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO.pdf	05/03/2016 16:49:45	Thyciana Rodrigues Ribeiro	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.pdf	15/01/2016 23:48:00	Thyciana Rodrigues Ribeiro	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FORTALEZA, 28 de Abril de 2016

Assinado por:
FERNANDO ANTONIO FROTA BEZERRA
(Coordenador)

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-275

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8344

E-mail: comepe@ufc.br

ANEXO B

NORMAS DA REVISTA DO CAPÍTULO 1 ORAL SURGERY, ORAL MEDICINE, ORAL PATHOLOGY, AND ORAL RADIOLOGY

Section Scope Statements

The *Oral and Maxillofacial Surgery Section* aims to publish an extensive range of original articles that advances patient care through enhanced understanding of diagnosis, surgical and adjunctive treatment of diseases, and injuries and defects involving both the functional and esthetic aspects of the hard and soft tissues of the oral and maxillofacial regions. The section also seeks research regarding both the basic science of and management of persons with oral and maxillofacial conditions. Articles presenting ethical, original, well-documented, and reproducible research are given preference.

The *Oral Medicine Section* aims to publish a broad range of original articles that help clinicians understand more thoroughly the pathobiology, etiology, diagnosis, prevention, and management of oral conditions related to underlying medical conditions, including diseases of the head, neck, and oral mucosal structures, orofacial pain conditions, salivary gland disorders, and taste disorders. The section also seeks research regarding the dental management of persons with medical problems and/or complicated medical conditions. The published findings must contribute substantively to the body of oral medicine literature and should lead to improved clinical decision-making and enhanced care of medically-related disorders or conditions affecting the oral and maxillofacial region. Articles presenting original, well-documented, and reproducible research are preferred.

The *Oral and Maxillofacial Pathology Section* encourages the submission of original articles of high scientific quality that investigate the pathogenesis, diagnosis, and management of diseases affecting the oral and maxillofacial region. Submitted manuscripts may summarize findings from clinical, translational, or basic research in the broad field of oral and maxillofacial pathology but must contribute substantively to the body of knowledge in this field and should be of obvious clinical and/or diagnostic significance to the practicing oral and maxillofacial pathologist. Areas of focus may include the investigation of disease pathogenesis, the diagnosis of disease using microscopic, clinical, radiographic, biochemical, molecular, or other methods as well as the natural history and management of patients with various conditions of the head, neck, and oral mucosal structures. Diagnostic accuracy studies should conform to the principles of the STARD document <http://www.stard-statement.org>. Articles presenting novel and reproducible research that introduce new knowledge and observations are especially encouraged. This section also welcomes the submission of topical review papers on relevant subjects.

The *Oral and Maxillofacial Radiology Section* publishes original peer-reviewed contributions to the advancement of diagnostic clinical oral and maxillofacial radiology and related imaging sciences. The section considers original clinical and experimental research papers, technological developments, extensive systematic reviews of the literature, comprehensive pictorial reviews, special reports, and invited papers on subjects that will appeal to clinicians involved in the diagnostic imaging of hard and soft tissue maxillofacial pathology, selection

criteria, computer-assisted diagnosis, craniofacial analysis, image-guided surgical navigation, image processing, dosimetry, radiation physics, biology, and safety.

The section also seeks extensive case series representing various expressions of particular conditions, descriptions of innovative imaging technique applications to these series, and description of novel imaging features to assist imaging specialists develop clinical protocols and interpretive knowledge based on multiple observations. Only papers contributing substantively to the body of knowledge in oral and maxillofacial imaging and performed with scientific rigor will be considered. These papers should assist clinicians in developing evidence-based practice and provide improved clinical decision-making regarding the performance of specific techniques and interpretation of resulting images affecting the oral and maxillofacial region. Diagnostic accuracy studies should conform to the principles of the STARD document (<http://www.stard-statement.org>).

Types of Papers

1. Original Research Article. Reports of original research (preclinical, clinical, or translational) that are well-documented, novel, and significant. Original research manuscripts will be organized into six parts: (1) Abstract; (2) Introduction; (3) Materials and Methods; (4) Results; (5) Discussion; (6) References.

2. Review article. Manuscripts that review the current status of a given topic, diagnosis, or treatment. These manuscripts should not be an exhaustive review of the literature but rather should be a review of contemporary thought with respect to the topic. Systematic reviews and meta-analyses manuscripts should follow PRISMA (<http://www.prisma-statement.org>) and the Institute of Medicines' guidelines (<http://www.iom.edu/Reports/2011/Finding-What-Works-in-Health-Care-Standards-for-Systematic-Reviews/Standards.aspx>).

3. Clinicopathologic Conference (CPC). Manuscripts that document interesting, challenging, or unusual cases that present unexpected or interesting diagnostic challenges. The presentation should simulate clinical work-up, including the formulation of a detailed and well thought out differential diagnosis. The complete diagnostic evaluation, management, and follow-up must be included. CPC articles must be organized into six parts: (1) Title: Provide a descriptive clinical title that does not reveal the final diagnosis. (2) Clinical presentation: Describe the clinical and imaging characteristics of the lesion. Use clinical photographs and radiographs as appropriate. (3) Differential diagnosis: List and discuss lesions to be considered as reasonable diagnostic possibilities. The authors are reminded that the most important part of the CPC manuscript is the clinical differential diagnosis, where the authors guide the readership through their own diagnostic thought process. This will require the formulation of a list of the most probable diagnostic possibilities (ideally at least 5-6 entities) based on the clinical presentation, medical history, and/or radiographic studies. (4) Diagnosis: Histopathologic findings illustrated with appropriate photomicrographs. (5) Management: Describe the treatment of the patient and response to treatment. (6) Discussion: Concentrate on the most interesting aspect(s) of the case. No abstract is needed for CPC manuscripts. Limit the number of references to no more than 25.

4. Medical Management and Pharmacology Update (MMPU). This section is intended to provide concise, current reviews of medical problems and how they relate to dentistry. Manuscripts should include a good review of the clinical aspects of the disease, stressing the impact of the disease on the dental management and dental treatment of the patient. Emphasis should be placed on new developments, new research, or new approaches to therapy or

management. Manuscripts should not be an exhaustive review of the literature but rather a review of contemporary thought with respect to the topic. Likewise, the bibliography need not be all inclusive but rather should include only seminal, contemporary references deemed by the author to be most pertinent. The desired format for manuscripts submitted for the MMPU section includes: (1) abstract; (2) topic introduction/overview; (3) epidemiology/demographics; (4) etiology and pathogenesis; (5) clinical presentation/physical findings; (6) diagnosis (laboratory tests, diagnostic imaging, etc.); (7) medical management and treatment; (8) complications; (9) prognosis; oral manifestations/dental implications and significance; and (10) dental management (of patients with the disease). Manuscripts should not exceed 12 pages in 12-point, double-spaced Times New Roman (tables and figures count toward the 12-page limit).

5. Pharmacology Update is a component of the MMPU section that offers the reader the opportunity to obtain concise information regarding drugs used in the practice of medicine, clinical dentistry, and dental specialties. Manuscripts should present clearly and concisely the background information regarding the disease or condition that is managed, the indications, rationale for and approved uses of the specific drugs or class of drugs, the advantages and benefits of the drug or drug class over previous drugs, mechanism of action, criteria for selection, usual dosage, pharmacokinetics, adverse effects, drug interactions, and oral health and dental management considerations. Emphasis should be placed on new developments, effectiveness in clinical trials, therapeutic outcomes, and safety. Manuscripts should reflect contemporary thought with respect to the topic. Use of figures to illustrate the mechanism of action and tables to present therapeutic outcomes, drug interactions, and adverse effects are encouraged. Manuscripts should utilize the MMPU categories for formatting the paper. Text should not exceed 3,000 words. Font should be 12-point, double-spaced Times New Roman. A maximum of 50 references is recommended.

6. Case Reports. These types of publications often add little to the scientific knowledge base. However, excellent case reports may be published as online only papers if they meet certain criteria, such as: (1) rare or unusual lesions/conditions that need documentation, (2) well-documented cases showing unusual or "atypical" clinical or microscopic features or behavior, or (3) cases showing good long-term follow-up information, particularly in areas in which good statistics on results of treatment are needed. A case report should either present unique features of the condition or lesion, novel treatment regimens, or provide the basis for a new plausible medical theory about the pathogenesis of a particular disease or condition so clinicians can provide better care regarding patients with chronic and painful conditions relevant to medical disorders and/or medical therapy.

General inquiries and communications regarding editorial management should be addressed to Alice M. Landwehr, Managing Editor: tripleOjournal@gmail.com.

General correspondence to the Editor-in-Chief, Mark W. Lingen, DDS, PhD: Mark.Lingen@uchospitals.edu

Publisher-specific inquiries should be addressed to: Jane Ryley, Elsevier Inc., 3251 Riverport Lane, Maryland Heights, MO 63043; e-mail: J.Ryley@Elsevier.com.

Issue Manager, Elizabeth Rajesh; e-mail: e.rajesh@Elsevier.com.



Before You Begin

Ethics in publishing

Please see our information pages on [Ethics in publishing](#) and [Ethical guidelines for journal publication](#).

Declaration of interest

All authors must disclose any financial and personal relationships with other people or organizations that could inappropriately influence (bias) their work. Examples of potential competing interests include employment, consultancies, stock ownership, honoraria, paid expert testimony, patent applications/registrations, and grants or other funding. Authors must disclose any interests in two places: 1. A summary declaration of interest statement in the title page file (if double-blind) or the manuscript file (if single-blind). If there are no interests to declare then please state this: 'Declarations of interest: none'. This summary statement will be ultimately published if the article is accepted. 2. Detailed disclosures as part of a separate Declaration of Interest form, which forms part of the journal's official records. It is important for potential interests to be declared in both places and that the information matches. [More information](#).

If there is any overlap between the submission and any other material, published or submitted, detail the nature of and reason for the overlap for the editors' assessment. Although poster presentations and abstracts are not considered duplicate publication, they should be stated on the title page. Further information about Elsevier's standards for publication ethics is available at <https://www.elsevier.com/publishingethics>.

Submission declaration and verification

Submission of an article implies that the work described has not been published previously (except in the form of an abstract, a published lecture or academic thesis, see '[Multiple, redundant or concurrent publication](#)' for more information), that it is not under consideration for publication elsewhere, that its publication is approved by all authors and tacitly or explicitly by the responsible authorities where the work was carried out, and that, if accepted, it will not be published elsewhere in the same form, in English or in any other language, including electronically without the written consent of the copyright-holder. To verify originality, your article may be checked by the originality detection service [Crossref Similarity Check](#).

Preprints

Please note that [preprints](#) can be shared anywhere at any time, in line with Elsevier's [sharing policy](#). Sharing your preprints e.g. on a preprint server will not count as prior publication (see '[Multiple, redundant or concurrent publication](#)' for more information).

Use of inclusive language

Inclusive language acknowledges diversity, conveys respect to all people, is sensitive to differences, and promotes equal opportunities. Articles should make no assumptions about the beliefs or commitments of any reader, should contain nothing which might imply that one individual is superior to another on the grounds of race, sex, culture or any other characteristic, and should use inclusive language throughout. Authors should ensure that writing is free from bias, for instance by using 'he or she', 'his/her' instead of 'he' or 'his', and

by making use of job titles that are free of stereotyping (e.g. 'chairperson' instead of 'chairman' and 'flight attendant' instead of 'stewardess').

Authorship

All authors should have made substantial contributions to all of the following: (1) the conception and design of the study, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data, (2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content, (3) final approval of the version to be submitted.

All authors must have seen and approved the submission of the manuscript and be willing to take responsibility for the entire manuscript. All persons listed as authors must meet the criteria for authorship according to the "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication" available at <http://www.icmje.org>. All persons who are identified as authors must have made substantial contribution to the manuscript through significantly contributing to the conception, design, analysis or interpretation of data; drafting or significantly revising the manuscript; and providing final approval of the manuscript throughout all its iterations. All three of these conditions must be met by each author. No additional authors can be added after submission unless editors receive agreement from all authors and detailed information is supplied as to why the author list should be amended. Persons who contribute to the effort in supporting roles should not be included as authors; they should be acknowledged at the end of the paper (see Acknowledgments below).

Changes to authorship

Authors are expected to consider carefully the list and order of authors **before** submitting their manuscript and provide the definitive list of authors at the time of the original submission. Any addition, deletion or rearrangement of author names in the authorship list should be made only **before** the manuscript has been accepted and only if approved by the journal Editor. To request such a change, the Editor must receive the following from the **corresponding author**: (a) the reason for the change in author list and (b) written confirmation (e-mail, letter) from all authors that they agree with the addition, removal or rearrangement. In the case of addition or removal of authors, this includes confirmation from the author being added or removed. Only in exceptional circumstances will the Editor consider the addition, deletion or rearrangement of authors **after** the manuscript has been accepted. While the Editor considers the request, publication of the manuscript will be suspended. If the manuscript has already been published in an online issue, any requests approved by the Editor will result in a corrigendum.

Registration of clinical trials

Registration in a public trials registry is a condition for publication of clinical trials in this journal in accordance with [International Committee of Medical Journal Editors](#) recommendations. Trials must register at or before the onset of patient enrolment. The clinical trial registration number should be included at the end of the abstract of the article. A clinical trial is defined as any research study that prospectively assigns human participants or groups of humans to one or more health-related interventions to evaluate the effects of health outcomes. Health-related interventions include any intervention used to modify a biomedical or health-related outcome (for example drugs, surgical procedures, devices, behavioural treatments, dietary interventions, and process-of-care changes). Health outcomes include any

biomedical or health-related measures obtained in patients or participants, including pharmacokinetic measures and adverse events. Purely observational studies (those in which the assignment of the medical intervention is not at the discretion of the investigator) will not require registration.

Clinical trial results

In line with the position of the International Committee of Medical Journal Editors, the journal will not consider results posted in the same clinical trials registry in which primary registration resides to be prior publication if the results posted are presented in the form of a brief structured (less than 500 words) abstract or table. However, divulging results in other circumstances (e.g., investors' meetings) is discouraged and may jeopardise consideration of the manuscript. Authors should fully disclose all posting in registries of results of the same or closely related work.

Article transfer service

This journal is part of our Article Transfer Service. This means that if the Editor feels your article is more suitable in one of our other participating journals, then you may be asked to consider transferring the article to one of those. If you agree, your article will be transferred automatically on your behalf with no need to reformat. Please note that your article will be reviewed again by the new journal. [More information](#).

Copyright

Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete a 'Journal Publishing Agreement' (see [more information](#) on this). An e-mail will be sent to the corresponding author confirming receipt of the manuscript together with a 'Journal Publishing Agreement' form or a link to the online version of this agreement.

Subscribers may reproduce tables of contents or prepare lists of articles including abstracts for internal circulation within their institutions. [Permission](#) of the Publisher is required for resale or distribution outside the institution and for all other derivative works, including compilations and translations. If excerpts from other copyrighted works are included, the author(s) must obtain written permission from the copyright owners and credit the source(s) in the article. Elsevier has [preprinted forms](#) for use by authors in these cases.

For gold open access articles: Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete an 'Exclusive License Agreement' ([more information](#)). Permitted third party reuse of gold open access articles is determined by the author's choice of [user license](#).

Author rights

As an author you (or your employer or institution) have certain rights to reuse your work. [More information](#).

Elsevier supports responsible sharing

Find out how you can [share your research](#) published in Elsevier journals.

Role of the funding source

You are requested to identify who provided financial support for the conduct of the research

and/or preparation of the article and to briefly describe the role of the sponsor(s), if any, in study design; in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the article for publication. If the funding source(s) had no such involvement then this should be stated.

Funding body agreements and policies

Elsevier has established a number of agreements with funding bodies which allow authors to comply with their funder's open access policies. Some funding bodies will reimburse the author for the gold open access publication fee. Details of [existing agreements](#) are available online.

After acceptance, open access papers will be published under a noncommercial license. For authors requiring a commercial CC BY license, you can apply after your manuscript is accepted for publication.

Open access

This journal offers authors a choice in publishing their research:

Subscription

- Articles are made available to subscribers as well as developing countries and patient groups through our [universal access programs](#).
- No open access publication fee payable by authors.
- The Author is entitled to post the [accepted manuscript](#) in their institution's repository and make this public after an embargo period (known as green Open Access). The [published journal article](#) cannot be shared publicly, for example on ResearchGate or Academia.edu, to ensure the sustainability of peer-reviewed research in journal publications. The embargo period for this journal can be found below.

Gold open access

- Articles are freely available to both subscribers and the wider public with permitted reuse.
- A gold open access publication fee is payable by authors or on their behalf, e.g. by their research funder or institution.

Regardless of how you choose to publish your article, the journal will apply the same peer review criteria and acceptance standards.

For gold open access articles, permitted third party (re)use is defined by the following [Creative Commons user licenses](#):

Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs (CC BY-NC-ND)

For non-commercial purposes, lets others distribute and copy the article, and to include in a collective work (such as an anthology), as long as they credit the author(s) and provided they do not alter or modify the article.

The gold open access publication fee for this journal is **USD 2250**, excluding taxes. Learn more about Elsevier's pricing policy: <https://www.elsevier.com/openaccesspricing>.

Green open access

Authors can share their research in a variety of different ways and Elsevier has a number of green open access options available. We recommend authors see our [open access page](#) for further information. Authors can also self-archive their manuscripts immediately and enable

public access from their institution's repository after an embargo period. This is the version that has been accepted for publication and which typically includes author-incorporated changes suggested during submission, peer review and in editor-author communications. Embargo period: For subscription articles, an appropriate amount of time is needed for journals to deliver value to subscribing customers before an article becomes freely available to the public. This is the embargo period and it begins from the date the article is formally published online in its final and fully citable form. [Find out more](#).

This journal has an embargo period of 12 months.

Language (usage and editing services)

Please write your text in standard, grammatical English (American or British usage is accepted, but not a mixture of these). Authors who feel their English language manuscript may require editing to eliminate possible grammatical or spelling errors and to conform to correct scientific English may wish to use the English Language Editing service available from Elsevier's WebShop (<http://webshop.elsevier.com/languageediting/>) or visit our customer support site (<https://service.elsevier.com>) for more information. Such assistance does not guarantee acceptance but may enhance the review, improve the chance of acceptance, and reduce the time until publication if the article is accepted.

Informed consent and patient details

Studies on patients or volunteers require ethics committee approval and informed consent, which should be documented in the paper. Appropriate consents, permissions and releases must be obtained where an author wishes to include case details or other personal information or images of patients and any other individuals in an Elsevier publication. Written consents must be retained by the author but copies should not be provided to the journal. Only if specifically requested by the journal in exceptional circumstances (for example if a legal issue arises) the author must provide copies of the consents or evidence that such consents have been obtained. For more information, please review the [Elsevier Policy on the Use of Images or Personal Information of Patients or other Individuals](#). Unless you have written permission from the patient (or, where applicable, the next of kin), the personal details of any patient included in any part of the article and in any supplementary materials (including all illustrations and videos) must be removed before submission.

Submission

Our online submission system guides you stepwise through the process of entering your article details and uploading your files. The system converts your article files to a single PDF file used in the peer-review process. Editable files (e.g., Word, LaTeX) are required to typeset your article for final publication. All correspondence, including notification of the Editor's decision and requests for revision, is sent by e-mail. If the manuscript is accepted, the Editors reserve the right to determine whether it will be published in the print edition or solely in the Internet edition of the Journal.

Submit your article

Please submit your article via <http://ees.elsevier.com/tripleo>.



Preparation

Use of word processing software

It is important that the file be saved in the native format of the word processor used. The text should be in single-column format. Keep the layout of the text as simple as possible. Most formatting codes will be removed and replaced on processing the article. In particular, do not use the word processor's options to justify text or to hyphenate words. However, do use bold face, italics, subscripts, superscripts etc. When preparing tables, if you are using a table grid, use only one grid for each individual table and not a grid for each row. If no grid is used, use tabs, not spaces, to align columns. The electronic text should be prepared in a way very similar to that of conventional manuscripts (see also the [Guide to Publishing with Elsevier](#)). Note that source files of figures, tables and text graphics will be required whether or not you embed your figures in the text. See also the section on Electronic artwork.

To avoid unnecessary errors you are strongly advised to use the 'spell-check' and 'grammar-check' functions of your word processor.

LaTeX

You are recommended to use the Elsevier article class [elsarticle.cls](#) to prepare your manuscript and [BibTeX](#) to generate your bibliography.

Our [LaTeX site](#) has detailed submission instructions, templates and other information.

Article structure

Essential Title Page Information

The title page of the manuscript should include the title of the article, the full name of the author(s), academic degrees, positions, and institutional affiliations. The corresponding author's address, business and home telephone numbers, fax number, and e-mail address should be given. Disclosures must appear on the title page (see *Disclosures*).

- **Title.** Concise and informative. Titles are often used in information-retrieval systems. Avoid abbreviations and formulae where possible.
- **Author names, academic degrees, positions, and institutional affiliations.** Where the family name may be ambiguous (e.g., a double name), please indicate this clearly. Present the authors' affiliation addresses (where the actual work was done) below the names. Indicate all affiliations with a lower-case superscript letter immediately after the author's name and in front of the appropriate address. Provide the full postal address of each affiliation, including the country name and, if available, the e-mail address of each author.
- **Corresponding author.** Clearly indicate who will handle correspondence at all stages of refereeing and publication, also post-publication. **Ensure that phone numbers (with country and area code) are provided in addition to the e-mail address and the complete postal address. Contact details must be kept up to date by the corresponding author.**
- **Present/permanent address.** If an author has moved since the work described in the article was done, or was visiting at the time, a 'Present address' (or 'Permanent address') may be indicated as a footnote to that author's name. The address at which the author actually did the work must be retained as the main, affiliation address. Superscript Arabic numerals are used for such footnotes.
- **Disclosures** must appear on the title page (see "Conflict of Interest" above).

Include on the title page a word count for the abstract (if relevant to article type), a complete manuscript word count (to include body text and figure legends), number of references, number of figures/tables, and number of supplementary elements, if any.

Statement of Clinical Relevance

For Original research, Review, and MMPU manuscripts, please provide a brief statement of no more than 40 words that succinctly summarizes the clinical relevance of the findings described in your manuscript.

For example:

"The risk of postoperative bleeding complications in patients in whom anticoagulation is continued for dental surgery is exceedingly small and is outweighed by the small risk of serious and sometimes fatal embolic events when anticoagulation is interrupted for dental surgery." (Wahl et al. 119(2) <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2014.10.011>)

Abstract

A structured abstract, limited to 200 words, must be used for data-based research articles. The structured abstract is to contain the following major headings: Objective(s); Study Design; Results; and Conclusion(s). The Objective(s) reflects the purpose of the study, that is, the hypothesis that is being tested. The Study Design should include the setting for the study, the subjects (number and type), the treatment or intervention, and the type of statistical analysis. The Results include the outcome of the study and statistical significance if appropriate. The Conclusion(s) states the significance of the results. For nondata-based submissions, the abstract should be an unstructured summary of less than 150 words. No abstract is needed for submissions to the CPC section.

Subdivision - unnumbered sections

Divide your article into the following clearly defined sections. Each subsection is given a brief heading. Each heading should appear on its own separate line. Subsections should be used as much as possible when cross-referencing text: refer to the subsection by heading as opposed to simply 'the text'.

Introduction

State the problem being investigated, summarize the existing knowledge to place the problem in context, and describe the hypothesis and general experimental design. Avoid a detailed literature survey or a summary of the results.

Materials and Methods

As relevant, the Materials and Methods section should describe in adequate detail the experimental subjects, their important characteristics, and the methods, apparatus, and procedures used so that other researchers can reproduce the experiment. When the manuscript submitted reports on research in which humans are involved as experimental subjects directly or indirectly, the Materials and Methods section must indicate that the protocol was reviewed by the appropriate institutional review board (IRB), is in compliance with the Helsinki Declaration, and that each subject in the project signed a detailed informed consent form. Authors should verify compliance with the Health Insurance Portability and Accountability Act of 1996 (HIPAA) before submission. Provide sufficient detail to allow the work to be reproduced. Methods already published should be indicated by a reference; only relevant modifications should be described.

Animals. Please indicate that protocols were reviewed by the appropriate institutional committee with respect to the humane care and treatment of animals used in the study.

Results

Results should be clear and concise and presented in a logical sequence. Tables and illustrations may be helpful in clarifying the findings and can reduce the length of the manuscript.

Discussion

The Discussion states the significance of the results and limitations of the study. Authors should discuss their findings in the framework of previously published research. They should explain why their results support or contradict existing knowledge. If appropriate, the authors may suggest further research to follow up on their findings.

Formatting of funding sources

List funding sources in this standard way to facilitate compliance to funder's requirements:

Funding: This work was supported by the National Institutes of Health [grant numbers xxxx, yyyy]; the Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle, WA [grant number zzzz]; and the United States Institutes of Peace [grant number aaaa].

It is not necessary to include detailed descriptions on the program or type of grants and awards. When funding is from a block grant or other resources available to a university, college, or other research institution, submit the name of the institute or organization that provided the funding.

If no funding has been provided for the research, please include the following sentence:

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Units

Follow internationally accepted rules and conventions: use the international system of units (SI). If other units are mentioned, please give their equivalent in SI.

Dental Nomenclature. Because of competing dental nomenclature systems, confusion can be eliminated by identifying teeth by their name, rather than a number or letter. Be consistent throughout the manuscript.

In tables, use the Universal Numbering System to identify the teeth. For example, the maxillary right permanent lateral incisor is designated tooth 7. The mandibular right deciduous second molar is designated tooth T. Identify the numbers/letters in the footnote to the table like any other abbreviations.

Math formulae

Present simple formulae in the line of normal text where possible and use the solidus (/) instead of a horizontal line for small fractional terms, e.g., X/Y. In principle, variables are to

be presented in italics. Powers of e are often more conveniently denoted by \exp . Number consecutively any equations that have to be displayed separately from the text (if referred to explicitly in the text).

Footnotes

Footnotes should be used sparingly. Number them consecutively throughout the article. Many word processors can build footnotes into the text, and this feature may be used. Otherwise, please indicate the position of footnotes in the text and list the footnotes themselves separately at the end of the article. Do not include footnotes in the Reference list.

Acknowledgments

The names of persons who have contributed substantially to a manuscript but who do not fulfill the criteria for authorship, along with their conflicts of interest, funding sources, and industry relations, if relevant, are to be listed in the Acknowledgment section. This section should include individuals who provided any writing, editorial, statistical assistance, etc. Collate acknowledgments in a separate section at the end of the article before the references and do not, therefore, include them on the title page, as a footnote to the title or otherwise. Do not include statements of the authors' funding, conflicts, or other disclosures in the Acknowledgments; these must appear on the title page.

References

Citation in text

References should be complete and reflect the current state of knowledge on the topic. Make sure all references have been verified and are cited consecutively in the text (not including tables) by superscript numbers. The reference list should be typed double-spaced on a separate page of the manuscript file and numbered in the same order as the reference citations appear in the text.

Please ensure that every reference cited in the text is also present in the reference list (and vice versa). Any references cited in the abstract must be given in full. Unpublished results and personal communications are not to be cited in the reference list but are to be cited in parentheses at the appropriate place in the text. Citation of a reference as 'in press' implies that the item has been accepted for publication, and publication information must be updated if the manuscript is accepted.

Reference links

Increased discoverability of research and high quality peer review are ensured by online links to the sources cited. In order to allow us to create links to abstracting and indexing services, such as Scopus, CrossRef and PubMed, please ensure that data provided in the references are correct. Please note that incorrect surnames, journal/book titles, publication year and pagination may prevent link creation. When copying references, please be careful as they may already contain errors. Use of the DOI is highly encouraged.

A DOI is guaranteed never to change, so you can use it as a permanent link to any electronic article. An example of a citation using DOI for an article not yet in an issue is: VanDecar J.C., Russo R.M., James D.E., Ambeh W.B., Franke M. (2003). Aseismic continuation of the Lesser Antilles slab beneath northeastern Venezuela. *Journal of Geophysical Research*,

<https://doi.org/10.1029/2001JB000884>. Please note the format of such citations should be in the same style as all other references in the paper.

Web references

As a minimum, the full URL should be given and the date when the reference was last accessed. Any further information, if known (DOI, author names, dates, reference to a source publication, etc.), should also be given. Web references can be listed separately (e.g., after the reference list) under a different heading if desired, or can be included in the reference list.

Reference style

If accepted, the reference style used by the journal will be applied to the accepted article by Elsevier at the proof stage. Make sure the information in each reference is complete and correct. To see the format used by the journal, refer to a recent issue.

Journal abbreviation source

Journal names should be abbreviated according to the List of Title Word

Abbreviations: <http://www.issn.org/services/online-services/access-to-the-ltwa/>.

Mendeley

Users of Mendeley Desktop can easily install the reference style for this journal by clicking the following link:

<http://open.mendeley.com/use-citation-style/oral-surgery-oral-medicine-oral-pathology-and-oral-radiology>

When preparing your manuscript, you will then be able to select this style using the Mendeley plug-ins for Microsoft Word or LibreOffice.

Artwork

Electronic artwork

Illustrations should be numbered with Arabic numerals in the order of appearance in the text and accompanied by suitable legends (see Figure Captions).

A reasonable number of halftone illustrations or line drawings will be reproduced at no cost to the author. At the editors' discretion, color illustrations may be published in grayscale with the color image available in the online edition of the Journal; elaborate tables and extra illustrations, if accepted, may also appear as supplementary material in the online edition only. Typewritten or freehand lettering on illustrations is not acceptable. All lettering must be done professionally, and letters should be in proportion to the drawings or photographs on which they appear.

Figures must be submitted in electronic figure file format. For best reproduction, images should be submitted in .tif format. Figures in .jpg format may be acceptable if they meet minimum resolution guidelines. Images embedded in programs such as PowerPoint or Word will not be accepted. Photographic images must be submitted at 300 ppi (pixels per inch) with the following dimensions: Full page 5" wide (1,500 pixels wide) or half page 3" wide (900 pixels wide). Screen capture resolutions (typically 72 ppi) will not provide adequate reproduction quality. Line-art images (charts, graphs) must be submitted at 1200 ppi with the following dimensions: Full page 5" wide (6000 pixels wide) or half page 3" wide (3600 pixels wide).

Avoid background gridlines and other formatting that do not convey information (e.g., superfluous use of 3-dimensional formatting, background shadings). All images should be cropped to show only the area of interest and the anatomy necessary to establish a regional frame of reference. Although multipart figures are not preferred, if they are used, label multipart figures with capital letters (e.g., A, B, C, etc); do not exceed nine parts to one figure. If images are to be combined in one figure, they should be the same height and magnification to facilitate reproduction.

For advice on image enhancement and annotation refer to Corl FM, et al. A five-step approach to digital image manipulation for the radiologist. *RadioGraphics* 2002;22:981-992. For further information, please see <https://www.elsevier.com/artwork>.

See also *Permissions*.

Color artwork

If, together with your accepted article, you submit usable color figures then Elsevier will ensure, at no additional charge, that these figures will appear in color on the Web (e.g., ScienceDirect and other sites) in addition to color reproduction in print. For further information on the preparation of electronic artwork, please see <https://www.elsevier.com/artworkinstructions>. Please note: Because of technical complications that can arise by converting color figures to 'gray scale' (for the printed version should you not opt for color in print), please submit in addition usable black and white versions of all the color illustrations.

Illustration services

Elsevier's WebShop offers Illustration Services to authors preparing to submit a manuscript but concerned about the quality of the images accompanying their article. Elsevier's expert illustrators can produce scientific, technical and medical-style images, as well as a full range of charts, tables and graphs. Image 'polishing' is also available, where our illustrators take your image(s) and improve them to a professional standard. Please visit the website to find out more.

Figure captions

Each illustration must be accompanied by a legend. These should be typed double-spaced on a separate page. Keep text in the illustrations themselves to a minimum but explain all symbols and abbreviations used. If an illustration has been taken from published or copyrighted material, the legend must give full credit to the original source and accompanied by signed, written permission from the copyright holder (see *Permissions* below).

Artwork: General points

- Make sure you use uniform lettering and sizing of your original artwork.
- Embed the used fonts if the application provides that option.
- Aim to use the following fonts in your illustrations: Arial, Courier, Times New Roman, Symbol, or fonts that look similar.
- Number the illustrations according to their sequence in the text.
- Use a logical naming convention for your artwork files.
- Provide captions to illustrations to appear as a separate page in the manuscript file.
- Size the illustrations close to the desired dimensions of the printed version.

- Submit each illustration as a separate file.

A detailed guide on electronic artwork is available on our website: <https://www.elsevier.com/artworkinstructions>

You are urged to visit this site; some excerpts from the detailed information are given here.

Formats

Please 'Save as' or convert the images to one of the following formats (note the resolution requirements for line drawings, halftones, and line/halftone combinations given below):

EPS (or PDF): Vector drawings, embed all used fonts.

TIFF (or JPEG): Color or grayscale photographs (halftones), keep to a minimum of 300 ppi.

TIFF (or JPEG): Bitmapped (pure black & white pixels) line drawings, keep to a minimum of 1200 ppi.

Please do not:

- Supply files that are optimized for screen use (e.g., GIF, BMP, PICT, WPG); these typically have a low number of pixels and limited set of colors;
- Supply files that are too low in resolution;
- Submit graphics that are disproportionately large for the content.

Tables

Number tables consecutively using Roman numerals in accordance with their appearance in the text.

Each table should be submitted as a separate file. Tables should be self-explanatory and should supplement, not duplicate, the text. All table reference citations should be repeats of numbers assigned within the text, not initial citations. A concise title should be supplied for each table. All columns should carry concise headings describing the data therein. Type all footnotes immediately below the table and define abbreviations (see also Dental Nomenclature above). If a table or any data therein have been previously published, a footnote to the table must give full credit to the original source and accompanied by signed, written permission from the copyright holder (see *Permissions* below).

Supplementary Data

To save print pages and/or shorten an article to a readable length while allowing for detailed information to be available to interested readers, authors are encouraged to provide information that is essential for the discussion of the results of the submission in the submission itself and utilize supporting information to describe experimental details and nonessential but useful information as Supplementary Material. If the manuscript is accepted for print publication, a reference to the online material will appear in the print version.

Supplementary files offer the author additional possibilities to publish supporting applications, high-resolution images, background datasets, sound clips and more. Supplementary files supplied will be published online alongside the electronic version of your article in Elsevier Web products, including ScienceDirect: <http://www.sciencedirect.com>. In order to ensure that your submitted material is directly usable, please provide the data in one of our recommended file formats. Authors should submit the material in electronic format together with the article and supply a concise and descriptive caption for each file. For more detailed instructions please visit our artwork instruction pages at <https://www.elsevier.com/artworkinstructions>.

Upload material, figures, and tables for online publication under the submission item "Supplementary Material" through the EES system. Be sure to change the description of the Supplementary Material to reflect the content; for example, Supplementary Detailed Methodology, Supplementary Figure Sx, Supplementary Table Sx.

Please order material such as Figures and Supplemental Figures separately in order of the callouts/first mentions in the text. For example: Figure 1, Figure 2; Supplemental Figure S1, Supplemental Figure S2, etc.

In the text be sure that you add behind the reference to the supplemental material "(Supplemental Table Sx; available at [URL/link*])." *To be provided by the production department.

Data references

This journal encourages you to cite underlying or relevant datasets in your manuscript by citing them in your text and including a data reference in your Reference List. Data references should include the following elements: author name(s), dataset title, data repository, version (where available), year, and global persistent identifier. Add [dataset] immediately before the reference so we can properly identify it as a data reference. The [dataset] identifier will not appear in your published article.

Reference Style

Text: Indicate references by superscript number(s) in the text. The actual authors can be referred to, but the reference number(s) must always be given.

Example: '..... as demonstrated.^{3,6} Barnaby and Jones⁸ obtained a different result'

List: Number the references in the list in the order in which they appear in the text.

Examples:

Reference to a journal publication:

1. J. van der Geer, J.A.J. Hanraads, R.A. Lupton, The art of writing a scientific article, *J. Sci. Commun.* 163 (2010) 51–59.

Reference to a book:

2. W. Strunk Jr., E.B. White, *The Elements of Style*, fourth ed., Longman, New York, 2000.

Reference to a chapter in an edited book:

3. G.R. Mettam, L.B. Adams, How to prepare an electronic version of your article, in: B.S. Jones, R.Z. Smith (Eds.), *Introduction to the Electronic Age*, E-Publishing Inc., New York, 2009, pp. 281–304.

[dataset] 5. Oguro, M, Imahiro, S, Saito, S, Nakashizuka, T. Mortality data for Japanese oak wilt disease and surrounding forest compositions, *Mendeley Data*, v1; 2015.

<http://dx.doi.org/10.17632/xwj98nb39r.1>. **Data visualization**

Include interactive data visualizations in your publication and let your readers interact and engage more closely with your research. Follow the instructions [here](#) to find out about available data visualization options and how to include them with your article.

Imaging Data DICOM Viewer

If your paper contains images generated from DICOM data, you may receive an invitation from the Section editor(s) after submission inviting you to complement your online article by providing volumetric radiological data of a case, a specific example, or multiple datasets in DICOM format. Readers will be able to interact, adjust, display, and view the DICOM data

using an interactive viewer embedded within your article. Specifically, the viewer will enable users to explore the DICOM data as 2D orthogonal MPR series, 3D volume rendering and 3D MIP. Specific enhancements include zoom, rotate and pan 3D reconstructions, section through the volume, and change opacity and threshold level. Each DICOM dataset will have to be zipped in a folder and uploaded to the online submission system via the "DICOM dataset" submission category. The recommended size of a single uncompressed dataset is 200 MB or less. Please provide a short informative description for each dataset by filling in the 'Description' field when uploading each ZIP file. Note: All datasets will be available for download from the online article on ScienceDirect, so please ensure that all DICOM files are **anonymized** before submission. For more information see: <https://www.elsevier.com/about/content-innovation/radiological-data>

Video

Elsevier accepts video material and animation sequences to support and enhance your scientific research. Authors who have video or animation files that they wish to submit with their article are strongly encouraged to include links to these within the body of the article. This can be done in the same way as a figure or table by referring to the video or animation content and noting in the body text where it should be placed. All submitted files should be properly labeled so that they directly relate to the video file's content. . In order to ensure that your video or animation material is directly usable, please provide the file in one of our recommended file formats with a preferred maximum size of 150 MB per file, 1 GB in total. Video and animation files supplied will be published online in the electronic version of your article in Elsevier Web products, including [ScienceDirect](#). Please supply 'stills' with your files: you can choose any frame from the video or animation or make a separate image. These will be used instead of standard icons and will personalize the link to your video data. For more detailed instructions please visit our [video instruction pages](#). Note: since video and animation cannot be embedded in the print version of the journal, please provide text for both the electronic and the print version for the portions of the article that refer to this content.

Permissions

Upload written permissions from the copyright holder to republish previously published material. Authors are responsible for obtaining and uploading any needed permissions and for clearly and completely identifying any overlapping material and/or quoted or paraphrased passages with proper attribution in the text to avoid plagiarism (including self-plagiarism).

The Permissions FAQ for Authors is available

at <https://www.elsevier.com/authors/permission-seeking-guidelines-for-elsevier-authors>. For assistance, please contact Elsevier's Permissions Helpdesk: +1-800-523-4069 x 3808; +1-215-239-3805; permissionshelpdesk@elsevier.com

Written, signed permission(s) from the patient or legal guardian is/are required for publication of recognizable photographs. Clearly state in your cover letter that patient consent has been obtained and has been uploaded under "Permission/s." If it is impossible to obtain a consent form, the image(s) must be removed or sufficiently cropped to the area of interest only or otherwise changed so the patient cannot be recognized. However, blurring or placing bars over the eyes is no longer acceptable to eliminate the need for a signed consent form. The restrictions for photos have become very strict.

For more information, refer to <https://www.elsevier.com/about/company-information/policies/patient-consent>.

Letters to the Editor

Letters to the Editor should be a succinct comment pertaining to a paper(s) published in the Journal within the past year or to related topics. Provide a unique title for the Letter on the title page with complete contact information for the author(s). Double-space the text of the Letter. References, including reference to the pertinent article(s) in the Journal, should conform to style for manuscripts (see *References*). If accepted, the author(s) of the pertinent article(s) may be contacted to prepare a response to the comment.

Announcements

Announcements must be received by the Editorial Office at least 10 weeks before the desired month of publication. Items published at no charge include those received from a sponsoring society of the Journal; courses and conferences sponsored by state, regional, or national dental organizations; and programs for the dental profession sponsored by government agencies. All other announcements selected for publication by the Editor carry a charge of \$60 US, and the fee must accompany the request to publish.

Research data

This journal encourages and enables you to share data that supports your research publication where appropriate, and enables you to interlink the data with your published articles. Research data refers to the results of observations or experimentation that validate research findings. To facilitate reproducibility and data reuse, this journal also encourages you to share your software, code, models, algorithms, protocols, methods and other useful materials related to the project.

Below are a number of ways in which you can associate data with your article or make a statement about the availability of your data when submitting your manuscript. If you are sharing data in one of these ways, you are encouraged to cite the data in your manuscript and reference list. Please refer to the "References" section for more information about data citation. For more information on depositing, sharing and using research data and other relevant research materials, visit the [research data](#) page.

Data linking

If you have made your research data available in a data repository, you can link your article directly to the dataset. Elsevier collaborates with a number of repositories to link articles on ScienceDirect with relevant repositories, giving readers access to underlying data that gives them a better understanding of the research described.

There are different ways to link your datasets to your article. When available, you can directly link your dataset to your article by providing the relevant information in the submission system. For more information, visit the [database linking page](#).

For [supported data repositories](#) a repository banner will automatically appear next to your published article on ScienceDirect.

In addition, you can link to relevant data or entities through identifiers within the text of your manuscript, using the following format: Database: xxxx (e.g., TAIR: AT1G01020; CCDC: 734053; PDB: 1XFN).

Mendeley Data

This journal supports Mendeley Data, enabling you to deposit any research data (including raw and processed data, video, code, software, algorithms, protocols, and methods) associated with your manuscript in a free-to-use, open access repository. During the submission process, after uploading your manuscript, you will have the opportunity to upload your relevant datasets directly to *Mendeley Data*. The datasets will be listed and directly accessible to readers next to your published article online.

For more information, visit the [Mendeley Data for journals page](#).

Data statement

To foster transparency, we encourage you to state the availability of your data in your submission. This may be a requirement of your funding body or institution. If your data is unavailable to access or unsuitable to post, you will have the opportunity to indicate why during the submission process, for example by stating that the research data is confidential. The statement will appear with your published article on ScienceDirect. For more information, visit the [Data Statement page](#).

Submission Checklist

The following list will be useful during the final checking of an article prior to sending it to the journal for review. Please consult this Guide for Authors for further details of any item.

Ensure that the following items are present:

- Letter of submission, to include disclosure of any previous publications or submissions with any overlapping information
- Statement of clinical relevance (uploaded separately)
- Title page
- Title of article
- Full names(s), academic degree(s), affiliation(s) and titles of author(s)
- Author to whom correspondence, proof, and reprint requests are to be sent, including address and business and home telephone numbers, fax number, and e-mail address
- Any conflict of interest statement(s), disclosure(s), and/or financial support information, including donations
- Word count for the abstract (if relevant to article type), a complete manuscript word count (to include body text and figure legends), number of references, and number of figures/tables
- Structured abstract (double-spaced as part of manuscript file), as relevant to article type
- Article proper (double-spaced)
- Statement of IRB review and compliance with Helsinki Declaration (stated in Methods section of manuscript, as relevant)
- References (double-spaced on a separate page of the manuscript file)
- Figure legends (double-spaced, on a separate page of the manuscript file)
- Tables (double-spaced, uploaded separately as word processing [eg, .doc] files)
- Illustrations, properly formatted (uploaded as separate files)
- Video/computer graphics, properly formatted (uploaded as separate files)
- Signed permission to reproduce any previously published material, in all forms and media (scanned in as a file and uploaded as Permission)
- Signed permission to publish photographs of identifiable persons from the individual or legal guardian specifying permission in all forms and media (scanned in as a file and uploaded as Permission)

For any further information please visit our customer support site at <https://service.elsevier.com>.

Proofs

Corresponding authors will receive an e-mail with a link to our online proofing system, allowing annotation and correction of proofs online. The environment is similar to MS Word: in addition to editing text, you can also comment on figures/tables and answer questions from the Copy Editor. Web-based proofing provides a faster and less error-prone process by allowing you to directly type your corrections, eliminating the potential introduction of errors. If preferred, you can still choose to annotate and upload your edits on the PDF version. All instructions for proofing will be given in the e-mail we send to authors, including alternative methods to the online version and PDF. We will do everything possible to get your article published quickly and accurately. Please use this proof only for checking the typesetting, editing, completeness and correctness of the text, tables and figures. Significant changes to the article as accepted for publication will only be considered at this stage with permission from the Editor. It is important to ensure that all corrections are sent back to us in one communication. Please check carefully before replying, as inclusion of any subsequent corrections cannot be guaranteed. Proofreading is solely your responsibility.

Visit the [Elsevier Support Center](#) to find the answers you need. Here you will find everything from Frequently Asked Questions to ways to get in touch.

You can also [check the status of your submitted article](#) or find out [when your accepted article will be published](#).

ANEXO C

NORMAS DA REVISTA DO CAPÍTULO 2

AMERICAN JOURNAL OF ORTHODONTICS AND DENTOFACIAL ORTHOPEDECS

General Information

The *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* publishes original research, reviews, case reports, clinical material, and other material related to orthodontics and dentofacial orthopedics.

Submitted manuscripts must be original, written in English, and not published or under consideration elsewhere. Manuscripts will be reviewed by the editor and consultants and are subject to editorial revision. Authors should follow the guidelines below.

Statements and opinions expressed in the articles and communications herein are those of the author(s) and not necessarily those of the editor(s) or publisher, and the editor(s) and publisher disclaim any responsibility or liability for such material. Neither the editor(s) nor the publisher guarantees, warrants, or endorses any product or service advertised in this publication; neither do they guarantee any claim made by the manufacturer of any product or service. Each reader must determine whether to act on the information in this publication, and neither the Journal nor its sponsoring organizations shall be liable for any injury due to the publication of erroneous information.

Electronic manuscript submission and review

The *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* uses the *Elsevier Editorial System (EES)*, an online manuscript submission and review system.

To submit or review an article, please go to the AJO-DO EES website: <http://ees.elsevier.com/ajodo>.

Rolf G. Behrents, Editor-in-Chief

E-mail: behrents@gmail.com

Send other correspondence to:

Chris Burke, Managing Editor

American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics

University of Washington

Department of Orthodontics, D-569

HSC Box 357446

Seattle, WA 98195-7446

Telephone (206) 221-5413

E-mail: ckburke@aol.com



Before You Begin

Ethics in publishing

Please see our information pages on [Ethics in publishing](#) and [Ethical guidelines for journal publication](#).

Studies in humans and animals

If the work involves the use of human subjects, the author should ensure that the work described has been carried out in accordance with [The Code of Ethics of the World Medical Association](#) (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans. The manuscript should be in line with the [Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals](#) and aim for the inclusion of representative human populations (sex, age and ethnicity) as per those recommendations. The terms [sex and gender](#) should be used correctly.

Authors should include a statement in the manuscript that informed consent was obtained for experimentation with human subjects. The privacy rights of human subjects must always be observed.

All animal experiments should comply with the [ARRIVE guidelines](#) and should be carried out in accordance with the U.K. Animals (Scientific Procedures) Act, 1986 and associated guidelines, [EU Directive 2010/63/EU for animal experiments](#), or the National Institutes of Health guide for the care and use of Laboratory animals (NIH Publications No. 8023, revised 1978) and the authors should clearly indicate in the manuscript that such guidelines have been followed. The sex of animals must be indicated, and where appropriate, the influence (or association) of sex on the results of the study.

Conflict of interest

Each author should complete and submit a copy of the International Committee of Medical Journal Editors Form for the Disclosure of Conflicts of Interest, available at <http://www.icmje.org/conflicts-of-interest/>.

Submission declaration and verification

Submission of an article implies that the work described has not been published previously (except in the form of an abstract, a published lecture or academic thesis, see '[Multiple, redundant or concurrent publication](#)' for more information), that it is not under consideration for publication elsewhere, that its publication is approved by all authors and tacitly or explicitly by the responsible authorities where the work was carried out, and that, if accepted, it will not be published elsewhere in the same form, in English or in any other language, including electronically without the written consent of the copyright-holder. To verify originality, your article may be checked by the originality detection service [Crossref Similarity Check](#).

Use of inclusive language

Inclusive language acknowledges diversity, conveys respect to all people, is sensitive to differences, and promotes equal opportunities. Articles should make no assumptions about the

beliefs or commitments of any reader, should contain nothing which might imply that one individual is superior to another on the grounds of race, sex, culture or any other characteristic, and should use inclusive language throughout. Authors should ensure that writing is free from bias, for instance by using 'he or she', 'his/her' instead of 'he' or 'his', and by making use of job titles that are free of stereotyping (e.g. 'chairperson' instead of 'chairman' and 'flight attendant' instead of 'stewardess').

Contributors

Each author is required to declare his or her individual contribution to the article: all authors must have materially participated in the research and/or article preparation, so roles for all authors should be described. The statement that all authors have approved the final article should be true and included in the disclosure.

Changes to authorship

Authors are expected to consider carefully the list and order of authors **before** submitting their manuscript and provide the definitive list of authors at the time of the original submission. Any addition, deletion or rearrangement of author names in the authorship list should be made only **before** the manuscript has been accepted and only if approved by the journal Editor. To request such a change, the Editor must receive the following from the **corresponding author**: (a) the reason for the change in author list and (b) written confirmation (e-mail, letter) from all authors that they agree with the addition, removal or rearrangement. In the case of addition or removal of authors, this includes confirmation from the author being added or removed.

Only in exceptional circumstances will the Editor consider the addition, deletion or rearrangement of authors **after** the manuscript has been accepted. While the Editor considers the request, publication of the manuscript will be suspended. If the manuscript has already been published in an online issue, any requests approved by the Editor will result in a corrigendum.

Copyright

Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete a 'Journal Publishing Agreement' (see [more information](#) on this). An e-mail will be sent to the corresponding author confirming receipt of the manuscript together with a 'Journal Publishing Agreement' form or a link to the online version of this agreement.

Subscribers may reproduce tables of contents or prepare lists of articles including abstracts for internal circulation within their institutions. [Permission](#) of the Publisher is required for resale or distribution outside the institution and for all other derivative works, including compilations and translations. If excerpts from other copyrighted works are included, the author(s) must obtain written permission from the copyright owners and credit the source(s) in the article. Elsevier has [preprinted forms](#) for use by authors in these cases.

For gold open access articles: Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete an 'Exclusive License Agreement' ([more information](#)). Permitted third party reuse of gold open access articles is determined by the author's choice of [user license](#).

Author rights

As an author you (or your employer or institution) have certain rights to reuse your work. [More information](#).

Elsevier supports responsible sharing

Find out how you can [share your research](#) published in Elsevier journals.

Role of the funding source

You are requested to identify who provided financial support for the conduct of the research and/or preparation of the article and to briefly describe the role of the sponsor(s), if any, in study design; in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the article for publication. If the funding source(s) had no such involvement then this should be stated.

Funding body agreements and policies

Elsevier has established a number of agreements with funding bodies which allow authors to comply with their funder's open access policies. Some funding bodies will reimburse the author for the gold open access publication fee. Details of [existing agreements](#) are available online.

Open access

The American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics offers authors a choice in publishing their research:

Traditional Access

- Articles are available at no additional cost to subscribers through individual or library subscriptions. Users in some developing countries and patient groups can access articles through our universal access programs.
- Other users can access articles on a pay-per-view basis.
- No publication fees are charged for traditional publication.

Open access

- Open access articles are available to subscribers and nonsubscribers, and to the wider public with permitted reuse.
- For open access articles, permitted third party (re)use is defined by the following Creative Commons user licenses.
- The open access publication fee for this journal is \$3000, excluding taxes. Learn more about Elsevier's pricing policy: <https://www.elsevier.com/openaccesspricing>.

Green open access

Authors can share their research in a variety of different ways and Elsevier has a number of green open access options available. We recommend authors see our green open access page for further information. Authors can also self-archive their manuscripts immediately and enable public access from their institution's repository after an embargo period. This is the version that has been accepted for publication and which typically includes author-incorporated changes suggested during submission, peer review and in editor-author communications.

Regardless of how you choose to publish your article, the journal will apply the same peer review criteria and acceptance standards.

Green open access embargo period

For subscription articles, an appropriate amount of time is needed for journals to deliver value to subscribing customers before an article becomes freely available to the public. This is the embargo period and it begins from the date the article is formally published online in its final and fully citable form. Find out more.

This journal has an embargo period of 12 months.

Language (usage and editing services)

Please write your text in good English (American or British usage is accepted, but not a mixture of these). Authors who feel their English language manuscript may require editing to eliminate possible grammatical or spelling errors and to conform to correct scientific English may wish to use the [English Language Editing service](#) available from Elsevier's WebShop.

Informed consent and patient details

Studies on patients or volunteers require ethics committee approval and informed consent, which should be documented in the paper. Appropriate consents, permissions and releases must be obtained where an author wishes to include case details or other personal information or images of patients and any other individuals in an Elsevier publication. Written consents must be retained by the author but copies should not be provided to the journal. Only if specifically requested by the journal in exceptional circumstances (for example if a legal issue arises) the author must provide copies of the consents or evidence that such consents have been obtained. For more information, please review the [Elsevier Policy on the Use of Images or Personal Information of Patients or other Individuals](#). Unless you have written permission from the patient (or, where applicable, the next of kin), the personal details of any patient included in any part of the article and in any supplementary materials (including all illustrations and videos) must be removed before submission.

Submission

Our online submission system guides you stepwise through the process of entering your article details and uploading your files. The system converts your article files to a single PDF file used in the peer-review process. Editable files (e.g., Word, LaTeX) are required to typeset your article for final publication. All correspondence, including notification of the Editor's decision and requests for revision, is sent by e-mail.

Blinding

The *AJO-DO* uses a blind review process; the identity of the author and the location of the research are concealed from the reviewers, and the identities of the reviewers are concealed from the author. The following submission items are sent to reviewers during the review process and should not contain any identifying information.

Manuscript * Figures * Tables * Other Material

The title page, which should contain complete author information, is not sent to reviewers. In the manuscript, please pay special attention to Material and Methods and Acknowledgments sections; wherever author is mentioned, use the "hidden" format in Word to conceal it, or move it to the title page.

Guidelines for Original Articles

Submit Original Articles via EES: <http://ees.elsevier.com/ajodo>.

Before you begin, please review the guidelines below. To view a 7-minute video explaining how to prepare your article for submission, go to [Video on Manuscript Preparation](#).

1. *Title Page*. Put all information pertaining to the authors in a separate document. Include the title of the article, full name(s) of the author(s), academic degrees, and institutional affiliations and positions; identify the corresponding author and include an address, telephone and fax numbers, and an e-mail address. This information will not be available to the reviewers.
2. *Abstract*. Structured abstracts of 250 words or less are preferred. A structured abstract contains the following sections: Introduction, describing the problem; Methods, describing how the study was performed; Results, describing the primary results; and Conclusions, reporting what the authors conclude from the findings and any clinical implications.
3. *Manuscript*. The manuscript proper should be organized in the following sections: Introduction and literature review, Material and Methods, Results, Discussion, Conclusions, References, and figure captions. Express measurements in metric units, whenever practical. Refer to teeth by their full name or their FDI tooth number. For style questions, refer to the *AMA Manual of Style, 10th edition*. Cite references selectively, and number them in the order cited. Make sure that all references have been mentioned in the text. Follow the format for references in "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" (*Ann Intern Med* 1997;126:36-47); <http://www.icmje.org>. Include the list of references with the manuscript proper. Submit figures and tables separately (see below); do not embed figures in the word processing document.
4. *Figures*. Digital images should be in TIF or EPS format, CMYK or grayscale, at least 5 inches wide and at least 300 pixels per inch (118 pixels per cm). Do not embed images in a word processing program. If published, images could be reduced to 1 column width (about 3 inches), so authors should ensure that figures will remain legible at that scale. For best results, avoid screening, shading, and colored backgrounds; use the simplest patterns available to indicate differences in charts. If a figure has been previously published, the legend (included in the manuscript proper) must give full credit to the original source, and written permission from the original publisher must be included. Be sure you have mentioned each figure, in order, in the text.

5. *Tables.* Tables should be self-explanatory and should supplement, not duplicate, the text. Number them with Roman numerals, in the order they are mentioned in the text. Provide a brief title for each. If a table has been previously published, include a footnote in the table giving full credit to the original source and include written permission for its use from the copyright holder. Submit tables as text-based files (Word is preferred, Excel is accepted) and not as graphic elements. Do not use colors, shading, boldface, or italic in tables. Do not submit tables as parts A and B; divide into 2 separate tables. Do not "protect" tables by making them "read-only." The table title should be put above the table and not as a cell in the table. Similarly, table footnotes should be under the table, not table cells.

6. *Model release and permission forms.* Photographs of identifiable persons must be accompanied by a release signed by the person or both living parents or the guardian of minors. Illustrations or tables that have appeared in copyrighted material must be accompanied by written permission for their use from the copyright owner and original author, and the legend must properly credit the source. Permission also must be obtained to use modified tables or figures.

7. *Copyright release.* In accordance with the Copyright Act of 1976, which became effective February 1, 1978, all manuscripts must be accompanied by the following written statement, signed by all authors: *"The undersigned author(s) transfers all copyright ownership of the manuscript [insert title of article here] to the American Association of Orthodontists in the event the work is published. The undersigned author(s) warrants that the article is original, does not infringe upon any copyright or other proprietary right of any third party, is not under consideration by another journal, has not been previously published, and includes any product that may derive from the published journal, whether print or electronic media. I (we) sign for and accept responsibility for releasing this material."* Scan the printed [copyright release](#) and submit it via EES.

8. *Use the International Committee of Medical Journal Editors Form for the Disclosure of Conflict of Interest (ICMJE Conflict of Interest Form).* If the manuscript is accepted, the disclosed information will be published with the article. The usual and customary listing of sources of support and institutional affiliations on the title page is proper and does not imply a conflict of interest. Guest editorials, Letters, and Review articles may be rejected if a conflict of interest exists.

9. *Institutional Review Board approval.* For those articles that report on the results of experiments of treatments where patients or animals have been used as the sample, Institutional Review Board (IRB) approval is mandatory. No experimental studies will be sent out for review without an IRB approval accompanying the manuscript submission.

Guidelines for Systematic Reviews

Systematic Reviews and Meta-Analyses must be prepared according to contemporary [PRISMA](#) (Preferred Reporting for Systematic Reviews and Meta-Analyses) standards. The *AJO-DO* will screen submissions for compliance before beginning the review process. To help authors understand and apply the standards, we have prepared a separate [Guidelines for AJO-DO Systematic Reviews and Meta-Analyses](#). This guide includes links to a [Model Orthodontic Systematic Review](#) and an accompanying [Explanation and Elaboration](#) document.

These guidelines are supplemental to the [Guidelines for Original Articles](#), which describe how to meet general submission requirements, such as figure formats, reference style, required releases, and blinding.

Systematic Review and Meta-Analysis Guide for Authors

You can access a link to an annotated example of a [Model Orthodontic Systematic Review](#). Further explanation of reporting practices is given in the accompanying [Explanation and Elaboration](#) document. These documents have been prepared in accordance with PRISMA guidelines and the "PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies that Evaluate Health Care Interventions: Explanations and Elaboration" (<http://www.plosmedicine.org/article/info:doi/10.1371/journal.pmed.1000100>).

However, we have made these guidelines more relevant to orthodontics and have adapted the reporting template to encourage transparent and pertinent reporting by introducing subheadings corresponding to established PRISMA items.

Further information on reporting of systematic reviews can also be obtained in the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (<http://www.cochrane-handbook.org>).

Guidelines for Randomized Clinical Trials

Randomized Clinical Trials must meet current CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) requirements. The *AJO-DO* will screen submissions for compliance before beginning the review process. To help authors understand and apply the standards, we have prepared a separate document, [Guidelines for AJO-DO Submissions: Randomized Clinical Trials](#). This document contains links to an [Annotated RCT Sample Article](#) and [The CONSORT Statement: Application within and adaptations for orthodontic trials](#).

These guidelines are supplemental to the [Guidelines for Original Articles](#), which describe how to meet general submission requirements, such as figure formats, reference style, required releases, and blinding.

Guidelines for Miscellaneous Submissions

Letters to the Editor and their responses appear in the Readers' Forum section and are encouraged to stimulate healthy discourse between authors and our readers. Letters to the Editor must refer to an article that was published within the previous six (6) months and must be less than 500 words including references. Submit Letters via the EES Web site. Submit a signed copyright release with the letter.

Brief, substantiated commentary on subjects of interest to the orthodontic profession is published occasionally as a Special Article. Submit Guest Editorials and Special Articles via the Web site.

Books and monographs (domestic and foreign) will be reviewed, depending upon their interest and value to subscribers. Send books to Chris Burke, Department of Orthodontics, University of Washington D-569, HSC Box 357446, Seattle, WA 98195-7446. They will not

be returned.

Checklist for Authors

___ Title page, including full name, academic degrees, and institutional affiliation and position of each author; brief description of each author's contribution to the submission; and author to whom correspondence and reprint requests are to be sent, including address, business and home phone numbers, fax numbers, and e-mail address

___ Highlights (up to 5 Highlights, written in complete sentences, 85 characters each)

___ Abstract (structured, 250 words; a graphical abstract is optional)

___ Manuscript, including references and figure legends

___ Figures, in TIF or EPS format

___ Tables

___ [Copyright release statement](#), signed by all authors

___ [Photographic consent statement\(s\)](#)

___ [ICMJE Conflict of interest statement](#) for each author

___ Permissions to reproduce previously published material

___ Permission to reproduce proprietary images (including screenshots that include a company logo)



Preparation

Double-blind review

This journal uses double-blind review, which means the identities of the authors are concealed from the reviewers, and vice versa. [More information](#) is available on our website. To facilitate this, please include the following separately:

Title page (with author details): This should include the title, authors' names, affiliations, acknowledgements and any Declaration of Interest statement, and a complete address for the corresponding author including an e-mail address.

Blinded manuscript (no author details): The main body of the paper (including the references, figures, tables and any acknowledgements) should not include any identifying information, such as the authors' names or affiliations.

Article structure

Introduction

Provide an adequate background so readers can understand the nature of the problem and its significance. State the objectives of the work. Cite literature selectively, avoiding a detailed literature survey or a summary of the results.

Material and Methods

Provide sufficient detail to allow the work to be reproduced. If methods have already been published, indicate by a reference citation and describe only the relevant modifications. Include manufacturer information (company name and location) for any commercial product mentioned. Report your power analysis and ethics approval, as appropriate.

Results

Results should be clear and concise.

Discussion

Explain your findings and explore their significance. Compare and contrast your results with other relevant studies. Mention the limitations of your study, and discuss the implications of the findings for future research and for clinical practice. Do not repeat information given in other parts of the manuscript.

Conclusions

Write a short Conclusions section that can stand alone. If possible, refer back to the goals or objectives of the research.

Essential title page information

- **Title.** Concise and informative. Titles are often used in information-retrieval systems. Avoid abbreviations and formulae where possible.
- **Author names and affiliations.** Please clearly indicate the given name(s) and family name(s) of each author and check that all names are accurately spelled. You can add your name between parentheses in your own script behind the English transliteration. Present the authors' affiliation addresses (where the actual work was done) below the names. Indicate all affiliations with a lower-case superscript letter immediately after the author's name and in front of the appropriate address. Provide the full postal address of each affiliation, including the country name and, if available, the e-mail address of each author.
- **Corresponding author.** Clearly indicate who will handle correspondence at all stages of refereeing and publication, also post-publication. This responsibility includes answering any future queries about Methodology and Materials. **Ensure that the e-mail address is given and that contact details are kept up to date by the corresponding author.**
- **Present/permanent address.** If an author has moved since the work described in the article was done, or was visiting at the time, a 'Present address' (or 'Permanent address') may be indicated as a footnote to that author's name. The address at which the author actually did the work must be retained as the main, affiliation address. Superscript Arabic numerals are used

for such footnotes.

Highlights

Highlights are a short collection of bullet points that convey the core findings of the article. Highlights are optional and should be submitted in a separate editable file in the online submission system. Please use 'Highlights' in the file name and include 3 to 5 bullet points (maximum 85 characters, including spaces, per bullet point). You can view [example Highlights](#) on our information site.

Abstract

A structured abstract using the headings Introduction, Methods, Results, and Conclusions is required for Original Article, Systematic Review, Randomized Controlled Trial, and Techno Bytes. An unstructured abstract is acceptable for Case Report and Clinician's Corner.

Graphical abstract

Although a graphical abstract is optional, its use is encouraged as it draws more attention to the online article. The graphical abstract should summarize the contents of the article in a concise, pictorial form designed to capture the attention of a wide readership. Graphical abstracts should be submitted as a separate file in the online submission system. Image size: Please provide an image with a minimum of 531 × 1328 pixels (h × w) or proportionally more. The image should be readable at a size of 5 × 13 cm using a regular screen resolution of 96 dpi. Preferred file types: TIFF, EPS, PDF or MS Office files. You can view [Example Graphical Abstracts](#) on our information site.

Authors can make use of Elsevier's [Illustration Services](#) to ensure the best presentation of their images and in accordance with all technical requirements.

Acknowledgments

Collate acknowledgments in a separate section at the end of the article before the references; do not include them on the title page, as a footnote to the title page, or otherwise. List here those individuals who provided help during the research (eg, providing help with language or writing assistance, or proofreading the article).

Formatting of funding sources

List funding sources in this standard way to facilitate compliance to funder's requirements:

Funding: This work was supported by the National Institutes of Health [grant numbers xxxx, yyyy]; the Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle, WA [grant number zzzz]; and the United States Institutes of Peace [grant number aaa].

It is not necessary to include detailed descriptions on the program or type of grants and awards. When funding is from a block grant or other resources available to a university, college, or other research institution, submit the name of the institute or organization that provided the funding.

If no funding has been provided for the research, please include the following sentence:

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Artwork

Image manipulation

Whilst it is accepted that authors sometimes need to manipulate images for clarity, manipulation for purposes of deception or fraud will be seen as scientific ethical abuse and will be dealt with accordingly. For graphical images, this journal is applying the following policy: no specific feature within an image may be enhanced, obscured, moved, removed, or introduced. Adjustments of brightness, contrast, or color balance are acceptable if and as long as they do not obscure or eliminate any information present in the original. Nonlinear adjustments (e.g. changes to gamma settings) must be disclosed in the figure legend.

Electronic artwork

General points

- Make sure you use uniform lettering and sizing of your original artwork.
- Embed the used fonts if the application provides that option.
- Aim to use the following fonts in your illustrations: Arial, Courier, Times New Roman, Symbol, or use fonts that look similar.
- Number the illustrations according to their sequence in the text.
- Use a logical naming convention for your artwork files.
- Provide captions to illustrations separately.
- Size the illustrations close to the desired dimensions of the published version.
- Submit each illustration as a separate file.

A detailed [guide on electronic artwork](#) is available.

You are urged to visit this site; some excerpts from the detailed information are given here.

Formats

If your electronic artwork is created in a Microsoft Office application (Word, PowerPoint, Excel) then please supply 'as is' in the native document format.

Regardless of the application used other than Microsoft Office, when your electronic artwork is finalized, please 'Save as' or convert the images to one of the following formats (note the resolution requirements for line drawings, halftones, and line/halftone combinations given below):

EPS (or PDF): Vector drawings, embed all used fonts.

TIFF (or JPEG): Color or grayscale photographs (halftones), keep to a minimum of 300 dpi.

TIFF (or JPEG): Bitmapped (pure black & white pixels) line drawings, keep to a minimum of 1000 dpi.

TIFF (or JPEG): Combinations bitmapped line/half-tone (color or grayscale), keep to a minimum of 500 dpi.

Please do not:

- Supply files that are optimized for screen use (e.g., GIF, BMP, PICT, WPG); these typically have a low number of pixels and limited set of colors;
- Supply files that are too low in resolution;

- Submit graphics that are disproportionately large for the content.

Color artwork

Please make sure that artwork files are in an acceptable format (TIFF (or JPEG), EPS (or PDF) or MS Office files) and with the correct resolution. If, together with your accepted article, you submit usable color figures then Elsevier will ensure, at no additional charge, that these figures will appear in color online (e.g., ScienceDirect and other sites) in addition to color reproduction in print. [Further information on the preparation of electronic artwork.](#)

Figure captions

Ensure that each illustration has a caption. Supply captions separately, not attached to the figure. A caption should comprise a brief title (**not** on the figure itself) and a description of the illustration. Keep text in the illustrations themselves to a minimum but explain all symbols and abbreviations used.

Tables

Please submit tables as editable text and not as images. Tables can be placed either next to the relevant text in the article, or on separate page(s) at the end. Number tables consecutively in accordance with their appearance in the text and place any table notes below the table body. Be sparing in the use of tables and ensure that the data presented in them do not duplicate results described elsewhere in the article. Please avoid using vertical rules and shading in table cells.

References

Citation in text

Please ensure that every reference cited in the text is also present in the reference list (and vice versa). Any references cited in the abstract must be given in full. Unpublished results and personal communications are not recommended in the reference list, but may be mentioned in the text. If these references are included in the reference list they should follow the standard reference style of the journal and should include a substitution of the publication date with either 'Unpublished results' or 'Personal communication'. Citation of a reference as 'in press' implies that the item has been accepted for publication.

Reference links

Increased discoverability of research and high quality peer review are ensured by online links to the sources cited. In order to allow us to create links to abstracting and indexing services, such as Scopus, CrossRef and PubMed, please ensure that data provided in the references are correct. Please note that incorrect surnames, journal/book titles, publication year and pagination may prevent link creation. When copying references, please be careful as they may already contain errors. Use of the DOI is highly encouraged.

A DOI is guaranteed never to change, so you can use it as a permanent link to any electronic

article. An example of a citation using DOI for an article not yet in an issue is: VanDecar J.C., Russo R.M., James D.E., Ambeh W.B., Franke M. (2003). Aseismic continuation of the Lesser Antilles slab beneath northeastern Venezuela. *Journal of Geophysical Research*, <https://doi.org/10.1029/2001JB000884>. Please note the format of such citations should be in the same style as all other references in the paper.

Web references

As a minimum, the full URL should be given and the date when the reference was last accessed. Any further information, if known (DOI, author names, dates, reference to a source publication, etc.), should also be given. Web references can be listed separately (e.g., after the reference list) under a different heading if desired, or can be included in the reference list.

Data references

This journal encourages you to cite underlying or relevant datasets in your manuscript by citing them in your text and including a data reference in your Reference List. Data references should include the following elements: author name(s), dataset title, data repository, version (where available), year, and global persistent identifier. Add [dataset] immediately before the reference so we can properly identify it as a data reference. The [dataset] identifier will not appear in your published article.

References in a special issue

Please ensure that the words 'this issue' are added to any references in the list (and any citations in the text) to other articles in the same Special Issue.

Reference management software

Most Elsevier journals have their reference template available in many of the most popular reference management software products. These include all products that support [Citation Style Language styles](#), such as [Mendeley](#). Using citation plug-ins from these products, authors only need to select the appropriate journal template when preparing their article, after which citations and bibliographies will be automatically formatted in the journal's style. If no template is yet available for this journal, please follow the format of the sample references and citations as shown in this Guide. If you use reference management software, please ensure that you remove all field codes before submitting the electronic manuscript. [More information on how to remove field codes from different reference management software](#).

Users of Mendeley Desktop can easily install the reference style for this journal by clicking the following link:

<http://open.mendeley.com/use-citation-style/american-journal-of-orthodontics-and-dentofacial-orthopedics>

When preparing your manuscript, you will then be able to select this style using the Mendeley plug-ins for Microsoft Word or LibreOffice.

Reference style

Text: Indicate references by superscript numbers in the text. The actual authors can be referred to, but the reference number(s) must always be given.

List: Number the references in the list in the order in which they appear in the text.

Examples:

Reference to a journal publication:

1. Van der Geer J, Hanraads JAJ, Lupton RA. The art of writing a scientific article. *Sci Commun* 2010;16351-9.

Reference to a book:

2. Strunk Jr W, White EB. *The elements of style*. 4th ed. New York: Longman; 2000.

Reference to a chapter in an edited book:

3. Mettam GR, Adams LB. How to prepare an electronic version of your article. In: Jones BS, Smith RZ, editors. *Introduction to the electronic age*. New York: E-Publishing Inc; 2009. p. 281-304.

Note shortened form for last page number. e.g., 51-9, and that for more than 6 authors the first 6 should be listed followed by 'et al.' For further details you are referred to 'Uniform Requirements for Manuscripts submitted to Biomedical Journals' (*J Am Med Assoc* 1997;**277**:927–34) (see also http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html).

Video

Elsevier accepts video material and animation sequences to support and enhance your scientific research. Authors who have video or animation files that they wish to submit with their article are strongly encouraged to include links to these within the body of the article. This can be done in the same way as a figure or table by referring to the video or animation content and noting in the body text where it should be placed. All submitted files should be properly labeled so that they directly relate to the video file's content. . In order to ensure that your video or animation material is directly usable, please provide the file in one of our recommended file formats with a preferred maximum size of 150 MB per file, 1 GB in total. Video and animation files supplied will be published online in the electronic version of your article in Elsevier Web products, including [ScienceDirect](#). Please supply 'stills' with your files: you can choose any frame from the video or animation or make a separate image. These will be used instead of standard icons and will personalize the link to your video data. For more detailed instructions please visit our [video instruction pages](#). Note: since video and animation cannot be embedded in the print version of the journal, please provide text for both the electronic and the print version for the portions of the article that refer to this content.

Data visualization

Include interactive data visualizations in your publication and let your readers interact and engage more closely with your research. Follow the instructions [here](#) to find out about available data visualization options and how to include them with your article.

Research data

This journal encourages and enables you to share data that supports your research publication where appropriate, and enables you to interlink the data with your published articles. Research data refers to the results of observations or experimentation that validate research findings. To facilitate reproducibility and data reuse, this journal also encourages you to share your software, code, models, algorithms, protocols, methods and other useful materials related to the project.

Below are a number of ways in which you can associate data with your article or make a

statement about the availability of your data when submitting your manuscript. If you are sharing data in one of these ways, you are encouraged to cite the data in your manuscript and reference list. Please refer to the "References" section for more information about data citation. For more information on depositing, sharing and using research data and other relevant research materials, visit the [research data](#) page.

Data linking

If you have made your research data available in a data repository, you can link your article directly to the dataset. Elsevier collaborates with a number of repositories to link articles on ScienceDirect with relevant repositories, giving readers access to underlying data that gives them a better understanding of the research described.

There are different ways to link your datasets to your article. When available, you can directly link your dataset to your article by providing the relevant information in the submission system. For more information, visit the [database linking page](#).

For [supported data repositories](#) a repository banner will automatically appear next to your published article on ScienceDirect.

In addition, you can link to relevant data or entities through identifiers within the text of your manuscript, using the following format: Database: xxxx (e.g., TAIR: AT1G01020; CCDC: 734053; PDB: 1XFN).

Mendeley Data

This journal supports Mendeley Data, enabling you to deposit any research data (including raw and processed data, video, code, software, algorithms, protocols, and methods) associated with your manuscript in a free-to-use, open access repository. During the submission process, after uploading your manuscript, you will have the opportunity to upload your relevant datasets directly to *Mendeley Data*. The datasets will be listed and directly accessible to readers next to your published article online.

For more information, visit the [Mendeley Data for journals page](#).

Data statement

To foster transparency, we encourage you to state the availability of your data in your submission. This may be a requirement of your funding body or institution. If your data is unavailable to access or unsuitable to post, you will have the opportunity to indicate why during the submission process, for example by stating that the research data is confidential. The statement will appear with your published article on ScienceDirect. For more information, visit the [Data Statement page](#).

Submission Checklist

The following list will be useful during the final checking of an article prior to sending it to the journal for review. Please consult this Guide for Authors for further details of any item.

Ensure that the following items are present:

One author has been designated as the corresponding author with contact details:

- E-mail address
- Full postal address
- Phone numbers

All necessary files have been uploaded, and contain:

- All figure captions
- All tables (including title, description, footnotes)

Further considerations

- Manuscript has been 'spell-checked' and 'grammar-checked'
- References are in the correct format for this journal
- All references mentioned in the Reference list are cited in the text, and vice versa
- Permission has been obtained for use of copyrighted material from other sources (including the Web)

For any further information please visit our customer support site at <https://service.elsevier.com>.

Permissions

To use information borrowed or adapted from another source, authors must obtain permission from the copyright holder (usually the publisher). This is necessary even if you are the author of the borrowed material. It is essential to begin the process of obtaining permissions early; a delay may require removing the copyrighted material from the article. Give the source of a borrowed table in a footnote to the table; give the source of a borrowed figure in the legend of the figure. The source must also appear in the list of references. Use exact wording required by the copyright holder. For more information about permission issues, contact permissionshelpdesk@elsevier.com or visit <https://www.elsevier.com/about/policies/copyright/permissions>.

Permission is also required for the following images:

- Photos of a product if the product is identified or can reasonably be identified from the photo
- Logos
- Screenshots that involve copyrighted third-party material, whether a reasonably identifiable user interface or any nonincidental material appearing in the screenshot



After Acceptance

Proofs

One set of page proofs (as PDF files) will be sent by e-mail to the corresponding author (if we do not have an e-mail address then paper proofs will be sent by post) or, a link will be provided in the e-mail so that authors can download the files themselves. Elsevier now provides authors with PDF proofs which can be annotated; for this you will need to [download the free Adobe Reader](#), version 9 (or higher). Instructions on how to annotate PDF files will accompany the proofs (also given online). The exact system requirements are given at the [Adobe site](#).

If you do not wish to use the PDF annotations function, you may list the corrections (including replies to the Query Form) and return them to Elsevier in an e-mail. Please list your corrections quoting line number. If, for any reason, this is not possible, then mark the corrections and any other comments (including replies to the Query Form) on a printout of

your proof and scan the pages and return via e-mail. Please use this proof only for checking the typesetting, editing, completeness and correctness of the text, tables and figures. Significant changes to the article as accepted for publication will only be considered at this stage with permission from the Editor. We will do everything possible to get your article published quickly and accurately. It is important to ensure that all corrections are sent back to us in one communication: please check carefully before replying, as inclusion of any subsequent corrections cannot be guaranteed. Proofreading is solely your responsibility.

Offprints

The corresponding author will, at no cost, receive a customized [Share Link](#) providing 50 days free access to the final published version of the article on [ScienceDirect](#). The Share Link can be used for sharing the article via any communication channel, including email and social media. For an extra charge, paper offprints can be ordered via the offprint order form which is sent once the article is accepted for publication. Both corresponding and co-authors may order offprints at any time via Elsevier's [Webshop](#).



Author Inquiries

Visit the [Elsevier Support Center](#) to find the answers you need. Here you will find everything from Frequently Asked Questions to ways to get in touch.

You can also [check the status of your submitted article](#) or find out [when your accepted article will be published](#).