

YORINDEL JULIANA CARDOZO AMAYA

AVALIAÇÃO CLÍNICA E GENÉTICA DE ANOMALIAS DENTÁRIAS EM PACIENTES
COM OSTEOGÊNESE IMPERFEITA NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA

BRASÍLIA, 2024

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

YORINDEL JULIANA CARDOZO AMAYA

AVALIAÇÃO CLÍNICA E GENÉTICA DE ANOMALIAS DENTÁRIAS EM PACIENTES
COM OSTEOGÊNESE IMPERFEITA NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA

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

Orientadora: Profa. Dra. Ana Carolina Acevedo

BRASÍLIA

2024

YORINDEL JULIANA CARDOZO AMAYA

AVALIAÇÃO CLÍNICA E GENÉTICA DE ANOMALIAS DENTÁRIAS EM PACIENTES
COM OSTEOGÊNESE IMPERFEITA NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA

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

Aprovado em 26/08/2024

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Ana Carolina Acevedo – Presidente
Universidade de Brasília

Profa. Dra. Juliana Forte Mazzeu
Universidade de Brasília

Profa. Dra Fabiana Tolentino de Almeida Marques
University of Alberta, Edmonton — AB, Canada

Dra. Leticia Quirino Pantoja
Universidade de Brasília

Dedico este trabalho a todos os pacientes com doenças raras, e em particular, às valiosas pessoas que enfrentam o desafio da Osteogênese Imperfeita.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por sempre guiar meu caminho de amor e ciência.

À professora Ana Carolina Acevedo, minha orientadora, que dedicou tempo, paciência e sabedoria para me guiar ao longo deste desafiador caminho. Sua orientação foi inestimável, especialmente por me acolher no auge da pandemia, ajudando-me a superar os desafios do doutorado.

Aos professores Juliana Mazzeu, Paulo Yamaguti e Lilian de Paula, que não apenas me receberam em seus ambientes acadêmicos, mas também compartilharam seu conhecimento, corrigiram meu caminho quando necessário e ofereceram apoio constante.

Agradeço aos meus amigos e colegas da UnB, cuja colaboração e amizade tornaram esta jornada mais rica e significativa.

Aos meus amigos brasileiros, que durante minha estadia no Brasil, me acolheram calorosamente e me fizeram sentir parte de suas famílias; e aos meus amigos na Colômbia, cujo apoio nunca vacilou, mesmo à distância.

Um agradecimento especial vai para minha mãe e minha avó, que são minhas raízes, inspiração e sustento em todos os momentos, sejam eles de felicidade ou dificuldade.

A todos os que passaram por minha vida e me mostraram que vale a pena vivê-la, meu profundo agradecimento por fazerem parte desta trajetória e por permitirem a realização deste sonho.

AGRADECIMENTOS INSTITUCIONAIS

Agradeço a (ao):

- **Programa PAEC OEA-GCUB Brasil e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)** pelo financiamento do Doutorado.
- **Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (PPGSC)** da Universidade de Brasília pela ajuda com recursos financeiros.
- **Centro De Atendimento Odontológico a Doenças Raras** da Divisão de Odontologia, assim como os **Serviços de Endocrinologia Pediátrica e de Genética do Hospital Universitário De Brasília**, pelo apoio nos atendimentos de pacientes envolvidos na pesquisa;
- **Laboratório de Genética Médica, FM, UNB;**
- **Laboratório de Farmacologia Molecular, FS, UNB;**
- **Laboratório de Histopatologia Bucal, FS, UNB.**

*“Cedo ou tarde você descobrirá a diferença entre
saber o caminho e percorrer o caminho”*
Lilly e Lana Wachowski (1999)

RESUMO

A osteogênese imperfeita (OI) é uma displasia esquelética que afeta o tecido conjuntivo, com manifestações variando de leves a letais. As manifestações oro-dentárias da OI incluem má oclusão, hipoplasia facial e dentinogênese imperfeita (DGI). Os pacientes com OI frequentemente apresentam outras anomalias dentárias, como agenesia dentária, taurodontia e atraso na erupção. Este estudo teve como objetivo investigar a etiologia genética e determinar a frequência de anomalias dentárias em pacientes com OI atendidos no Centro de Atendimento Odontológico a Doenças Raras e em tratamento com pamidronato dissódico intravenoso no Hospital Universitario de Brasília (HUB). Utilizando o sequenciamento de exoma, foram avaliadas variantes genéticas associadas à OI e à agenesia dentária em 14 pacientes com diagnóstico genético não esclarecido, 9 deles com agenesia dentária. Variantes causativas de OI foram identificadas em 12 dos 14 pacientes (85% de rendimento diagnóstico). Uma nova variante no gene *COL1A1* (c.3880dupG; p.Glu1294Glyfs*4) e uma variante sinônima em uma região de splicing do gene *COL1A2* (c.3159G>A; p.Arg1053Arg) foram identificadas. Nenhum caso de DGI foi encontrado em pacientes com OI autossômica recessiva (AR). Adicionalmente, foram identificadas uma nova variante no gene *CRTAP* (c.471+4A>G: p.?) e outra no gene *SERPINF1* (c.816_819delGAGT: p.Met272Ilefs*8), em três pacientes com OI e agenesia dentária. Não foram encontradas variantes causativas de agenesia dentária nos 9 pacientes com agenesia dentária, sugerindo que esta condição pode fazer parte do espectro fenotípico da OI. O estudo retrospectivo radiográfico avaliou a frequência de DGI, agenesia dentária, taurodontia e atraso na erupção em 69 pacientes com OI, com idades compreendidas entre 7 e 18 anos no momento da toma da radiografia, comparados a 207 indivíduos sem OI pareados por sexo e idade. Se realizou análise estatística usando testes qui-quadrado e exato de Fisher. Pacientes com OI tipo III apresentaram uma frequência significativamente maior de DGI ($p < 0,001$), e a agenesia dentária foi a única anomalia com frequência significativamente maior em pacientes com OI ($p < 0,05$). Casos mais graves de OI mostraram uma frequência aumentada de agenesia dentária ($p < 0,05$), com a ausência mais comum dos terceiros molares e segundos pré-molares. Não houve diferença significativa para outras anomalias dentárias ($p > 0,05$). A análise do impacto do tratamento com pamidronato dissódico de acordo a idade de início do tratamento e tempo de tratamento (anos), não mostrou diferenças significativas, sugerindo que o tratamento não impacta na frequência de agenesia dentária na amostra estudada. Mais estudos são necessários com um maior número de indivíduos na coorte, incluindo aqueles que não receberam tratamento. Os resultados deste estudo ampliaram o

espectro genotípico da osteogênese imperfeita, integrando achados moleculares e clínicos para uma compreensão mais aprofundada das manifestações oro-dentais associadas à condição. Além disso, a pesquisa destaca a importância da avaliação odontológica no acompanhamento de pacientes com OI, contribuindo assim para uma melhoria da qualidade de vida.

PALAVRAS-CHAVE: Osteogênese Imperfeita; Agenesia Dentária; Exoma; Taurodontia; Atraso na Erupção; Pamidronato Dissódico.

SUMMARY

Osteogenesis imperfecta (OI) is a skeletal dysplasia that affects connective tissue, with manifestations ranging from mild to lethal. Oro-dental manifestations of OI include malocclusion, facial hypoplasia, and dentinogenesis imperfecta (DGI). Patients with OI frequently present other dental anomalies such as dental agenesis, taurodontism, and delayed eruption. This study aimed to investigate the genetic etiology and determine the frequency of dental anomalies in patients with OI treated at the Oral Care Center for Inherited Diseases and undergoing intravenous disodium pamidronate treatment at the Brasilia University Hospital (HUB). Using exome sequencing, genetic variants associated with OI and dental agenesis were evaluated in 14 patients with unresolved genetic diagnoses, 9 of whom had dental agenesis. Causative variants for OI were identified in 12 of the 14 patients (85% diagnostic effectiveness). A novel variant in the *COL1A1* gene (c.3880dupG; p.Glu1294Glyfs4) and a synonymous variant in a splicing region of the *COL1A2* gene (c.3159G>A; p.Arg1053Arg) were identified. No cases of DGI were found in patients with autosomal recessive (AR) OI. Additionally, a novel variant in the *CRTAP* gene (c.471+4A>G; p.?) and another in the *SERPINF1* gene (c.816_819delGAGT: p.Met272Ilefs8) were identified in three patients with OI and dental agenesis. No causative variants for dental agenesis were found in the 9 patients with dental agenesis, suggesting that this condition may be part of the phenotypic spectrum of OI. The retrospective radiographic study assessed the frequency of DGI, dental agenesis, taurodontism, and delayed eruption in 69 patients with OI, aged 7 to 18 years at the time of the X-ray, compared to 207 sex- and age-matched individuals without OI. Statistical analysis was performed using chi-square and Fisher's exact tests. Patients with type III OI had a significantly higher frequency of DGI ($p < 0.001$), and dental agenesis was the only anomaly with a significantly higher frequency in OI patients ($p < 0.05$). More severe cases of OI showed an increased frequency of dental agenesis ($p < 0.05$), with the most common absences being third molars and second premolars. There was no significant difference for other dental anomalies ($p > 0.05$). The analysis of the impact of disodium pamidronate treatment according to the age of treatment initiation and treatment duration (years) showed no significant differences, suggesting that the treatment does not impact the frequency of dental agenesis in the studied sample. Further studies with a larger cohort, including those who did not receive treatment, are needed. The results of this study expanded the genotypic spectrum of osteogenesis imperfecta, integrating molecular and clinical findings for a deeper understanding of the oro-dental manifestations associated with the condition. Furthermore, the research highlights the

importance of dental evaluation in the management of OI patients, thus contributing to an improved quality of life.

KEY WORDS: Osteogenesis Imperfecta; Tooth Agenesis; Exoma; Taurodontism; Unerupted Teeth; Sodium Pamidronate.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 — Síntese e processamento do colágeno.	34
Figura 2 — Distribuição de pacientes na análise de sequenciamento de exoma, por sexo, tipo de OI e agenesia dentária.	48
Figura 3 — Seleção de amostra para estudo radiográfico retrospectivo.	52
Figura 4 — Cromatograma representativo da variante c.452T>C: p.(Leu152Pro) no gene <i>CRTAP</i> , identificada em homozigose na paciente 8.	58
Figura 5 — Família com OI AR relacionada com o gene <i>CRTAP</i>	59
Figura 6 — Radiografias e odontogramas dos pacientes com OI e agenesia dentária analisados com sequenciamento de exoma.	62
Figura 7 — Frequência de DGI de acordo com o tipo de OI (n=69).	65
Figura 8 — Distribuição de agenesia dentária (%) em indivíduos com e sem OI, por número de dente.	67
Figura 9 — Frequência de agenesia dentária de acordo com o tipo de dente ausente em indivíduos com e sem OI.	68
Figura 10 — Frequência de agenesia dentária de acordo com o tipo de OI (n=69).	70

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 — Classificação ampliada de Sillence.....	30
Tabela 2 — Classificação da OI, baseada na classificação proposta por Unger et al. 2023. ...	31
Tabela 3 — Genes associados com agenesia dentária incluídos no filtro.	49
Tabela 4 — Fenótipos OMIM inclusos no filtro da plataforma Varstation® para procurar variantes associadas à agenesia dentária.	50
Tabela 5 — Primers do Exon 1 do gene <i>CRTAP</i>	50
Tabela 6 — Características demográficas e genéticas dos indivíduos investigados com sequenciamento de exoma (n=14).	56
Tabela 7 — Achados clínicos e genéticos em indivíduos investigados com sequenciamento de exoma, com e sem agenesia dentária (n=14).....	63
Tabela 8 — Distribuição de Indivíduos com OI de acordo ao Tipo de OI, sexo, idade de Rx e ocorrência de DGI.	65
Tabela 9 — Distribuição de frequência de agenesia dentária em indivíduos com OI e sem OI de acordo com sexo, idade de Rx.	66
Tabela 10 — Distribuição de agenesia dentária por tipo de OI, sexo, idade no momento da radiografia panorâmica e dentes ausentes em crianças e adolescentes com OI (n=30).	68
Tabela 11 — Distribuição de Indivíduos com OI de acordo ao Tipo de OI, sexo, idade de Rx e ocorrência de Agenesia dentária.....	70
Tabela 12 — Distribuição de frequência de taurodontia em indivíduos com OI e sem OI de acordo com sexo e idade de Rx.	71
Tabela 13 — Distribuição de frequência de atraso na erupção em indivíduos com OI e sem OI de acordo com sexo, idade de Rx.	72
Tabela 14 — Distribuição dos pacientes por tipo de OI e dados sobre o tratamento com pamidronato dissódico.....	73

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

OI: osteogênese imperfeita
DGI: dentinogênese imperfeita
AD: autossômico dominante
AR: autossômico recessivo
OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man
PDI: Protein disulfide-isomerase
PLOD2/LH2: Procollagen-lysine,2-oxoglutarate 5-dioxygenase 2
RER: retículo endoplasmático rugoso
TENT5A: Terminal nucleotidyltransferase 5A
CRTAP: Cartilage-associated protein
P3H1: Prolyl 3-hydroxylase 1
PPIB: Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase B
SERPINH1: serpin family H member 1
FKBP10: FKBP prolyl isomerase 10
SEC24D: SEC24 Homolog D, COPII Coat Complex Component
KDEL2: KDEL endoplasmic reticulum protein retention receptor 2
BMP1: Bone morphogenetic protein 1
PEDF: Pigment epithelium-derived factor
BRIL: bone-restricted interferon-induced transmembrane protein-like protein
SPARC: secreted protein acidic and cysteine rich
TRIC-B: transmembrane protein 38B
WNT1: Wnt family member 1
MBTPS2: membrane bound transcription factor peptidase, site 2
CCDC134: Coiled-Coil Domain Containing 134
MAPK: mitogen-activated protein kinase
PHLDB1: Pleckstrin homology-like domain family B member 1
PPi: pirofosfato inorgânico
IGV: Integrative Genomics Viewer
OIDB: base de dados de osteogênese imperfeita
ACMG: American College of Medical Genetics and Genomics
ERSs: Elementos Reguladores de Splicing
CNVs: Copy number variations
A: Adenina
C: Citocina
G: Guanina
T: Timina
Gly: Glicina
Ser: Serina

SUMARIO

1. INTRODUÇÃO.....	26
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	29
1.1. OSTEOGÊNESE IMPERFEITA.....	29
2.1.1. Classificação da OI.....	29
2.1.2. Bases moleculares da Osteogênese Imperfeita.....	33
2.1.2.1. Defeitos durante a síntese de Colágeno tipo I.....	33
2.1.2.2. Defeitos em modificações pós-traducionais e chaperones.....	34
2.1.2.3. Defeitos em proteínas de transporte.....	35
2.1.2.4. Defeitos no processamento do colágeno.....	36
2.1.2.5. Defeitos na formação e mineralização óssea.....	36
2.1.2.6. Defeitos na diferenciação e função dos osteoblastos.....	37
2.1.3. Manifestações craniofaciais.....	38
2.1.4. Manifestações dentárias.....	39
2.1.4.1. DGI.....	39
2.1.4.2. Agenesia dentária.....	40
2.1.4.3. Taurodontia.....	42
2.1.4.4. Atraso na erupção dentária.....	43
2.1.5. Tratamento farmacológico da Osteogênese Imperfeita.....	44
3. OBJETIVOS.....	46
1.2. OBJETIVO GERAL.....	46
1.3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	46
4. MÉTODOS.....	47
1.4. INVESTIGAÇÃO GENÉTICA.....	47
4.1.1. Participantes.....	47
4.1.2. Coleta de sangue, extração de DNA e exoma.....	48
4.1.3. Análise de sequenciamento de exoma.....	48
4.1.3.1. Reação em cadeia da polimerase (PCR) e sequenciamento Sanger.....	50
1.5. ANÁLISE RETROSPECTIVA DE RADIOGRAFIAS PANORÂMICAS DE PACIENTES OI E INDIVÍDUOS SEM OI.....	51
4.1.4. Definição de amostra (indivíduos com e sem OI).....	51
4.1.5. Subamostras: Agenesia dentária, taurodontia e anomalias na erupção.....	52
4.1.6. Calibração e análise radiográfica.....	52
4.1.7. Análise de tratamento com pamidronato dissódico.....	54
4.1.8. Análise estatística.....	54
4.2. APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA.....	55
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	56
5.1. INVESTIGAÇÃO DE VARIANTES CAUSATIVAS DE OI.....	56
5.1.1. <i>COL1A1</i> e <i>COL1A2</i>	57
5.1.2. <i>CRTAP</i> e <i>P3H1</i>	57

5.1.3.	<i>SERPINF1</i>	59
5.2.	ANÁLISE GENÉTICA DE AGENESIA DENTÁRIA.....	61
5.3.	FREQUÊNCIA DE ANOMALIAS DENTÁRIAS EM PACIENTES COM OI.	64
5.3.1.	Agenesia dentária	66
5.3.2.	Taurodontia.....	70
5.3.3.	Atraso na erupção	71
5.4.	TRATAMENTO COM PAMIDRONATO DE SÓDIO E AGENESIA DENTÁRIA. 72	
6.	CONCLUSÕES.....	76
7.	REFERÊNCIAS.....	77
8.	APÊNDICE E ANEXOS	92

1. INTRODUÇÃO.

A osteogênese imperfeita (OI) é um grupo amplamente heterogêneo de displasias esqueléticas que afetam o tecido conjuntivo e apresentam formas leves, moderadas, graves e letais. A OI apresenta diversas manifestações esqueléticas e extra-esqueléticas; as principais manifestações esqueléticas são fragilidade, baixa massa óssea, baixa estatura, presença de ossos wormianos, deformidades esqueléticas e deficiência do crescimento. As manifestações extraesqueléticas incluem a esclera azulada, que resulta da sua maior transparência e menor espessura devido a defeitos no colágeno tipo I, permitindo que os vasos subjacentes sejam visíveis. Outras manifestações incluem a redução da função pulmonar e o aumento do risco de doenças cardíacas e vasculares, que são consequência das malformações esqueléticas. No complexo maxilo mandibular e dentário têm sido observadas, má oclusão classe III de Angle, micrognatia maxilar, prognatia mandibular, mordida cruzada anterior e dentinogênese imperfeita (DGI) (Marini et al. 2017). Além disso, alguns estudos relatam um incremento na frequência de anomalias dentárias em pacientes com OI em relação a população geral, entre elas, agenesia dentária, atraso na erupção e taurodontia (Andersson et al. 2017; Malmgren et al. 2017; Malmgren et al. 2021; Taqi et al. 2021a; Chetty et al. 2021).

Desde 1979, Sillence et al. classificaram clinicamente a OI em quatro tipos (OMIM 166200, 166210, 259420 e 166220), dependendo dos achados clínicos, radiográficos e da gravidade das manifestações (Sillence et al. 1979); com os avanços no sequenciamento genético, a classificação da OI tem evoluído e atualmente diversas classificações que integram os achados clínicos e moleculares têm sido propostas (Marini & Dang Do, 2020; Unger et al. 2023).

Geralmente, um padrão de herança autossômico dominante (AD), que está relacionado em 80-90% dos casos às variantes nos genes *COL1A1* e *COL1A2*, e em menor frequência, às variantes nos genes *IFITM5* e *P4HB*, foram relatadas na literatura (Li et al. 2019; Semler et al. 2012; Marini et al. 2017; Unger et al. 2023). No restante dos casos relatados são observados o modo herança autossômico recessivo (AR), relacionado às variantes bialélicas em pelo menos 20 outros genes, ou ligado ao cromossomo X (XL) (Bardai et al. 2016; Marini et al. 2017; Unger et al. 2023).

O tratamento farmacológico mais utilizado para OI é a terapia com bisfosfonatos intravenosos. Os bisfosfonatos inibem a reabsorção óssea, induzem apoptose de osteoclastos melhorando a densidade e reduzem a fragilidade óssea (Rauch & Glorieux, 2004; Marini & Dang Do, 2020). Duas pesquisas desenvolvidas na Suécia, e uma feita em Canada, sugerem que anomalias dentárias como agenesia e atraso na erupção, podem ser um efeito adverso do tratamento precoce com bisfosfonatos (antes dos dois anos) em pacientes com OI (Malmgren et al. 2020; Malmgren et al. 2021; Taqi et al. 2021b).

A agenesia dentária é a ausência congênita de um ou mais dentes e observa-se uma alta prevalência em pacientes com OI (10%–22%) (O'Connell & Marini. 1999, Malmgren & Norgren, 2002; Malmgren et al. 2017 and Taqi et al. 2021). Estudos recentes, em pacientes suecos e canadenses com OI, relataram ocorrência de agenesia dentária em pacientes com variantes em heterozigose nos genes *COL1A1*, *COL1A2* e *IFTM5* (Retrouvey et al. 2019; Andersson et al. 2020; Taqi et al. 2021). Além disso, foi relatado um caso de um paciente com oligodontia apresentando uma variante bialélica no gene *CREB3L1*, assim como uma família tailandesa composta por quatro irmãos, dos quais dois possuem hipodontia e uma variante bialélica e no gene *P3HI* (Andersson et al., 2020; Kantaputra et al., 2021). Em nenhum desses pacientes foi relatada alguma variante em genes relacionados à agenesia dentária ou presentes durante o desenvolvimento dentário; os autores desses estudos sugerem que a agenesia dentária faz parte do espectro fenotípico da OI, resultando de defeitos genéticos.

Em uma família com ascendência europeia, o avô materno, a mãe e o probando exibiam agenesia dentária. O probando tinha oligodontia, DGI e OI sem alterações no desenvolvimento, presença de fraturas ou outras lesões esqueléticas. Após a análise molecular foi identificada uma variante no gene *COL1A2* unicamente no probando, explicando o fenótipo de DGI e uma variante no gene *PAX9* na mãe e no probando, e não nos membros não afetados por agenesia dentária, explicando o fenótipo de agenesia dentária familiar (Wang et al. 2012). Os resultados desse estudo sugerem que a OI e a agenesia dentária podem ser condições concomitantes.

Desde 2002, 144 pacientes com diagnóstico de OI tipo I, tipo III e tipo IV, são acompanhados no Centro de Atendimento Odontológico a Pacientes com Doenças Raras do Hospital Universitário de Brasília (HUB). Desses pacientes, 105 foram acompanhados e tratados com pamidronato dissódico no Serviço de Endocrinologia Pediátrica do Hospital Universitário de Brasília. Desde 2016, o nosso grupo de pesquisa tem realizado análises

moleculares em 62 desses pacientes utilizando um painel de sequenciamento de nova geração (NGS), identificando variantes causadoras em 40 pacientes, sendo necessária futura análise de exoma naqueles sem diagnóstico genético.

Posteriormente, foi desenvolvida dissertação de mestrado que avaliou a ocorrência de agenesia dentária na coorte de pacientes (n= 133) do centro entre os anos 2002 e 2019, assim como analisou por método Sanger o gene *PAX9* naqueles pacientes com algum tipo de agenesia dentária. Os resultados revelaram uma frequência de agenesia dentária de dentes permanentes de 23,07%, sendo 12,5% unicamente de agenesia de terceiros molares. A análise do sequenciamento de Sanger do gene *PAX9*, revelou a presença da variante c.718G>C, classificada como benigna, em cinco pacientes com agenesia dentária (Carneiro, 2019).

Em vista do anterior, esse estudo teve como objetivo investigar a etiologia genética de pacientes sem diagnóstico genético confirmado e analisar radiograficamente as anomalias dentárias em pacientes com OI atendidos no Centro de Atendimento Odontológico a Pacientes com Doenças Raras, e em tratamento com pamidronato dissódico intravenoso no HUB durante o período compreendido entre 2002 e 2023.

Nesse contexto, realizou-se a análise de sequenciamento de exoma em 14 dos pacientes com OI. Também se avaliou a presença de variantes causadoras de agenesia dentária e/ou em genes associados ao desenvolvimento dentário e a frequência interna das variantes identificadas no gene *PAX9* naqueles pacientes com agenesia dentária. Para avaliar a frequência de anomalias dentárias em pacientes com OI, realizou-se um estudo retrospectivo em uma coorte de 69 pacientes com OI. Avaliou-se a frequência de DGI, agenesia dentária, atraso na erupção e taurodontia. A frequência dessas anomalias foi comparada com a frequência em indivíduos sem OI. Finalmente, avaliou-se a associação entre os resultados da frequência agenesia dentária com o início do tratamento com pamidronato dissódico intravenoso e o número de doses aplicadas.

2. REVISÃO DA LITERATURA.

1.1. OSTEOGÊNESE IMPERFEITA.

A OI, é um conjunto clínico e geneticamente heterogêneo de displasias esqueléticas que afetam o tecido conjuntivo. Sua prevalência é de 0,3 a 0,7 entre 10000 nascidos vivos, sem diferença de etnia nem sexo (Marini et al., 2017, Orioli et al., 1986). A OI tem diversas manifestações esqueléticas e extra-esqueléticas. As manifestações esqueléticas incluem fragilidade e baixa massa óssea, compressão vertebral, baixa estatura, presença de ossos wormianos, dor óssea e articular, deformidades esqueléticas, deficiência do crescimento (Rauch & Glorieux, 2004; Marini et al., 2017; Robinson & Rauch, 2019; Rossi et al., 2019; Wekre et al., 2011; Folkestad et al., 2017). Uma menor densidade óssea, menos trabéculas e maior espaço trabecular em ossos longos têm sido observados histologicamente nos pacientes com OI (Folkestad, 2018). As manifestações extra-esqueléticas incluem a diminuição na massa muscular e função pulmonar, esclera azulada, perda auditiva e DGI (Marini et al., 2017, Marom et al., 2020, Tam et al., 2018). Além disso, os defeitos na síntese de colágeno podem influenciar o aumento de risco nas doenças cardiovasculares (Folkestad, 2018, Karamifar et al., 2013). Nesse sentido, o risco de valvulopatias, arritmias atriais e insuficiência cardíaca também são maiores na população com OI (Folkestad, 2018).

2.1.1. Classificação da OI.

A primeira classificação da OI foi proposta por Sillence et al. em 1979, dividida em quatro subtipos determinados pela gravidade do fenótipo e achados radiológicos. A OI tipo I é a mais leve e é geralmente diagnosticada pela presença de fraturas com pouca ou nenhuma deformidade dos membros; a OI tipo II é a mais grave e leva à morte fetal ou perinatal; a OI tipo III é a mais grave entre os sobreviventes sendo também descrita como OI de deformação óssea progressiva; e a OI tipo IV, ou moderada, onde o paciente apresenta deformidades leves ou moderadas dos membros, fraturas e baixa estatura variável. De acordo com essa classificação, aproximadamente 45% dos pacientes são diagnosticados com OI tipo I, 25% com tipo III, 20% com tipo IV e os restantes 10% correspondem ao tipo II, também conhecido como letal. Inicialmente todos foram descritos com padrão de herança autossômica dominante e posteriormente foram identificadas variantes causadoras nos genes *COL1A1* e *COL1A2*. (Sillence et al., 1979; Pope et al., 1985; Myers et al., 1985; Forlino & Marini, 2016).

No ano 2000, Glorieux et al. definiram um novo tipo de OI, o tipo V, caracterizado pelo desenvolvimento de calos hiperplásicos após fraturas. Aproximadamente 5% dos pacientes com OI apresentam OI tipo V, a gravidade deste tipo varia entre pacientes e o tipo de herança é AD (Martin & Shapiro, 2007, Glorieux et al., 2000). Em 2012, foram identificadas pela primeira vez, variantes em *IFITM5* como causadoras da OI tipo V (Cho et al, 2012; Smeler et al. 2012).

Em 2002, Glorieux et al. analisaram histologicamente amostras de um grupo de 8 pacientes com aparente OI tipo IV, e observaram defeitos primários de mineralização óssea além de um padrão de herança AR, sendo classificado como OI tipo VI (Glorieux et al. 2002). No ano 2011, Becker et al. identificaram mediante sequenciamento de exoma variantes em bialélica no gene *SERPINF1* em indivíduos com OI tipo VI.

A OI tipo VII, foi inicialmente descrita em 8 pessoas de uma comunidade de 2500 indivíduos no Quebec, tendo um padrão de herança AR, um fenótipo com uma gravidade de moderada a grave e nenhuma relação com variantes em genes que codificam para o colágeno tipo I (Ward et al., 2002).

Em 2004, foi, conseqüentemente, sugerida uma classificação ampliada de Sillence onde as formas recessivas de OI foram definidas segundo as características clínicas, histológicas e o padrão de herança (Tabela 1) (Rauch & Glorieux, 2004, Van Dijk et al., 2011).

Tabela 1 — Classificação ampliada de Sillence.

Tipo	Modo de Herança	Gravidade	Fraturas	Deformidade Óssea
I	AD	Leve.	Poucas ou nenhuma.	Comuns.
II	AD	Letal.	Múltiplas fraturas de costelas, mineralização mínima da calvária platispondilia, compressão acentuada de ossos longos.	Graves.
III	AD	Grave	Costelas finas, platispondilia, ossos finos e frágeis com muitas fraturas, epífises “popcorn” comuns.	Moderadas ou Graves.
IV	AD	Moderada.	Múltiplas.	Moderadas
V	AD	Moderada.	Múltiplas com desenvolvimento de calos hiperplásicos após fraturas.	Moderadas.

Tipo	Modo de Herança	Gravidade	Fraturas	Deformidade Óssea
VI	AR	Moderada.	Múltiplas.	Encurtamento rizomélico.
VII	AR	Moderada.	Múltiplas.	Moderadas.

Tabela adaptada de Chetty et al., 2021b.

Com os avanços no sequenciamento genético, foi possível compreender melhor as bases moleculares da OI. No ano 2016, Forlino e Marini propuseram uma classificação genética onde apresentaram 16 tipos de OI classificados de acordo como gene mutado, as manifestações clínicas e os modos de herança. Essa classificação continuou expandindo-se e atualmente, na de base de dados, *Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM) aproximadamente 22 tipos de OI estão registrados (https://omim.org/search?index=entry&search=%22osteogenesis+imperfecta%22&sort=score+desc%2C+prefix_sort+desc&start=1&limit=10).

Em janeiro de 2023, foi publicada a última nosologia de displasias esqueléticas, desenvolvida por Unger et al. que propõem a junção entre a classificação clínica clássica de Sillence e a classificação genética (Tabela 2) (Unger et al. 2023)

Tabela 2 — Classificação da OI, baseada na classificação proposta por Unger et al. 2023.

Descritor	Padrão de Herança	Gene	Sillence 1979	OMIM
Osteogênese Imperfeita, não deformante (Sillence tipo I), relacionada ao <i>COL1A1</i>	AD	<i>COL1A1</i>	OI type I	OI tipo I (#166200)
Osteogênese Imperfeita, não deformante (Sillence tipo I), relacionada ao <i>COL1A2</i>	AD	<i>COL1A2</i>		
Osteogênese Imperfeita, neonatal letal (Sillence tipo II), relacionada ao <i>COL1A1</i>	AD	<i>COL1A1</i>	OI type II	OI tipo II (#166210)
Osteogênese Imperfeita, neonatal letal (Sillence tipo II), relacionada ao <i>COL1A2</i>	AD	<i>COL1A2</i>		
Osteogênese Imperfeita, neonatal letal (Sillence tipo II), relacionada ao <i>CRTAP</i>	AR	<i>CRTAP</i>		OI tipo VII (#610682)
Osteogênese Imperfeita, neonatal letal (Sillence tipo II), relacionada ao <i>P3H1</i>	AR	<i>P3H1</i>		OI tipo VIII (#610915)
Osteogênese Imperfeita neonatal letal (Sillence tipo II), relacionada ao <i>PPIB</i>	AR	<i>PPIB</i>		OI tipo IX (#259440)
Osteogênese Imperfeita, grave (Sillence tipo III), relacionada a <i>COL1A1</i>	AD	<i>COL1A1</i>	OI type III	OI tipo III (#259420)
Osteogênese Imperfeita, grave (Sillence tipo III), relacionada a <i>COL1A2</i>	AD	<i>COL1A2</i>		
Osteogênese Imperfeita, grave (Sillence tipo III), relacionada a <i>IFITM5</i>	AD	<i>IFITM5</i>		OI tipo V (#610967)
Osteogênese Imperfeita, grave (Sillence tipo III), relacionada a <i>SERPINF1</i>	AR	<i>SERPINF1</i>		OI tipo VI (#613982)
Osteogênese Imperfeita, grave (Sillence tipo III), relacionada a <i>CRTAP</i>	AR	<i>CRTAP</i>		OI tipo VII (#610682)

Descritor	Padrão de Herança	Gene	OMIM
Osteogênese Imperfeita, grave (Sillence tipo III), relacionada a <i>P3H1</i>	AR	<i>P3H1</i>	OI tipo VIII (#610915)
Osteogênese Imperfeita, grave (Sillence tipo III), relacionada a <i>PPIB</i>	AR	<i>PPIB</i>	OI tipo IX (#259440)
Osteogênese Imperfeita, grave (Sillence tipo III), relacionada a <i>SERPINH1</i>	AR	<i>SERPINH1</i>	OI tipo X (#613848)
Osteogênese Imperfeita, grave (Sillence tipo III), relacionada a <i>FKBP10</i>	AR	<i>FKBP10</i>	OI tipo XI (#610968)
Osteogênese Imperfeita, grave (Sillence tipo III), relacionada a <i>TEM38B</i>	AR	<i>TEM38B</i>	OI tipo XIV (#615066)
Osteogênese Imperfeita, grave (Sillence tipo III), relacionada a <i>BMP1</i>	AR	<i>BMP1</i>	OI tipo XIII (#615066)
Osteogênese Imperfeita, grave (Sillence tipo III), relacionada a <i>WNT1</i>	AR	<i>WNT1</i>	OI tipo XV (#615220)
Osteogênese Imperfeita, grave (Sillence tipo III), relacionada a <i>CREB3L1</i>	AR	<i>CREB3L1</i>	OI tipo XVI (#616229)
Osteogênese Imperfeita, grave (Sillence tipo III), relacionada a <i>SPARC</i>	AR	<i>SPARC</i>	OI tipo XVII (#616507)
Osteogênese Imperfeita, grave (Sillence tipo III), relacionada a <i>TENT5A</i>	AR	<i>TENT5A</i>	OI tipo XVIII (#616507)
Osteogênese Imperfeita, grave (Sillence tipo III), relacionada a <i>MBTPS2</i>	XL	<i>MBTPS2</i>	OI tipo XIX (#617952)
Osteogênese Imperfeita, grave (Sillence tipo III), relacionada a <i>MESD</i>	AR	<i>MESD</i>	OI tipo XX (#618644)
Osteogênese Imperfeita, grave (Sillence tipo III), relacionada a <i>KDELR2</i>	AR	<i>KDELR2</i>	OI tipo XXI (#619131)
Osteogênese Imperfeita, grave (Sillence tipo III), relacionada a <i>CCD134</i>	AR	<i>CCD134</i>	OI tipo XXII (#619795)
Osteogênese Imperfeita, moderada (Sillence tipo IV), relacionada a <i>COL1A1</i>	AD	<i>COL1A1</i>	OI tipo IV (#166220)
Osteogênese Imperfeita, moderada (Sillence tipo IV), relacionada a <i>COL1A2</i>	AD	<i>COL1A2</i>	
Osteogênese Imperfeita, moderada (Sillence tipo IV), relacionada a <i>WNT1</i>	AR	<i>WNT1</i>	OI tipo XV (#615220)
Osteogênese Imperfeita, moderada (Sillence tipo IV), relacionada a <i>IFITM5</i>	AD	<i>IFITM5</i>	OI tipo V (#610967)
Osteogênese Imperfeita, moderada (Sillence tipo IV), relacionada a <i>CRTAP</i>	AR	<i>CRTAP</i>	OI tipo VII (#610682)
Osteogênese Imperfeita, moderada (Sillence tipo IV), relacionada a <i>PPIB</i>	AD	<i>PPIB</i>	OI tipo IX (#259440)
Osteogênese Imperfeita, moderada (Sillence tipo IV), relacionada a <i>FKBP10</i>	AR	<i>FKBP10</i>	OI tipo XI (#610968)
Osteogênese Imperfeita, moderada (Sillence tipo IV), relacionada a <i>SP7</i>	AR	<i>SP7</i>	OI tipo XII (#613849)
Osteogênese Imperfeita, com calosidades ósseas ou calcificação interósseas (OI tipo V), relacionada a <i>IFITM5</i>	AD	<i>IFITM5</i>	OI tipo V (#610967)

Descritor	Padrão de Herança	Gene	Sillence 1979	OMIM
Osteogênese Imperfeita com craniossisnotose (Síndrome de Cole-Carpenter), relacionada a <i>PH4B</i>	AD	<i>PH4B</i>		(#112240)
Osteogênese Imperfeita com craniossisnotose (Síndrome de Cole-Carpenter), relacionada a <i>SEC24D</i>	AR	<i>SEC24D</i>		(#616294)

AD: autossômico dominante, AR: autossômico recessivo, XL: Ligado ao cromossomo X.

2.1.2. Bases moleculares da Osteogênese Imperfeita

O colágeno tipo I é a proteína mais abundante na matriz extracelular do osso. Os defeitos nos genes que codificam essa proteína, assim como proteínas envolvidas durante a sua síntese, processamento, modificações pós-traducionais e na mineralização do osso podem causar OI (Figura 1).

O *COL1A1* codifica as duas cadeias $\alpha 1$ e o *COL1A2* codifica a cadeias $\alpha 2$ que compõe a tripla hélice do colágeno tipo I (Marini et. al 2017). Em cerca de 85–90% dos pacientes com OI, foram identificadas variantes causativas nos genes *COL1A1* e *COL1A2* (Van Dijk et al., 2011). Os 10% dos casos restantes de OI são causados por variantes em heterozigose nos genes *IFITM5* e *P4HB*, em homozigose ou heterozigose composta nos genes *BMP1*, *CRTAP*, *P3H1*, *PPIB*, *FKBP10*, *SERPINH1*, *SERPINF1*, *SP7/OSX*, *TEMEM38B*, *WNT1*, *MBTPS2*, *CREB3L1*, *SPARC*, *PLOD2*, *TENT5A*, *KDELR2*, *CCDC134*, *SEC24D* e *PHLDB1* (Marini et al., 2017; Dubail et al., 2020; Unger et al., 2023).

2.1.2.1. Defeitos durante a síntese de Colágeno tipo I

Variantes em heterozigose nos genes *COL1A1* e *COL1A2*, podem resultar na diminuição da quantidade de colágeno tipo I (defeitos quantitativos), ou na secreção de moléculas de colágeno alteradas (defeitos qualitativos). A posição das variantes ao longo da cadeia $\alpha 1$ e $\alpha 2$, a natureza do aminoácido substituído, assim como a cadeia particular em que ocorre a substituição, afetam o fenótipo. Variantes de tipo *frameshift*, *nonsense* e em sítio de *splicing* no gene *COL1A1*, produzem um defeito quantitativo (haploinsuficiência) e estão associadas com fenótipos leves de OI; enquanto variantes de tipo missense em *COL1A1* e *COL1A2*, sendo em maioria substituições da Gly por outro aminoácido (defeito qualitativo), têm maior probabilidade de desenvolver fenótipos mais graves (Rauch et al., 2010; Lindahl et al., 2015; Maioli et al, 2019). Estudo de correlação fenótipo-genótipo demonstrou que o fenótipo letal

(tipo II) está relacionado com o tipo e a localização específica das variantes nos genes *COL1A1* e *COL1A2* (Marini et al. 2007).

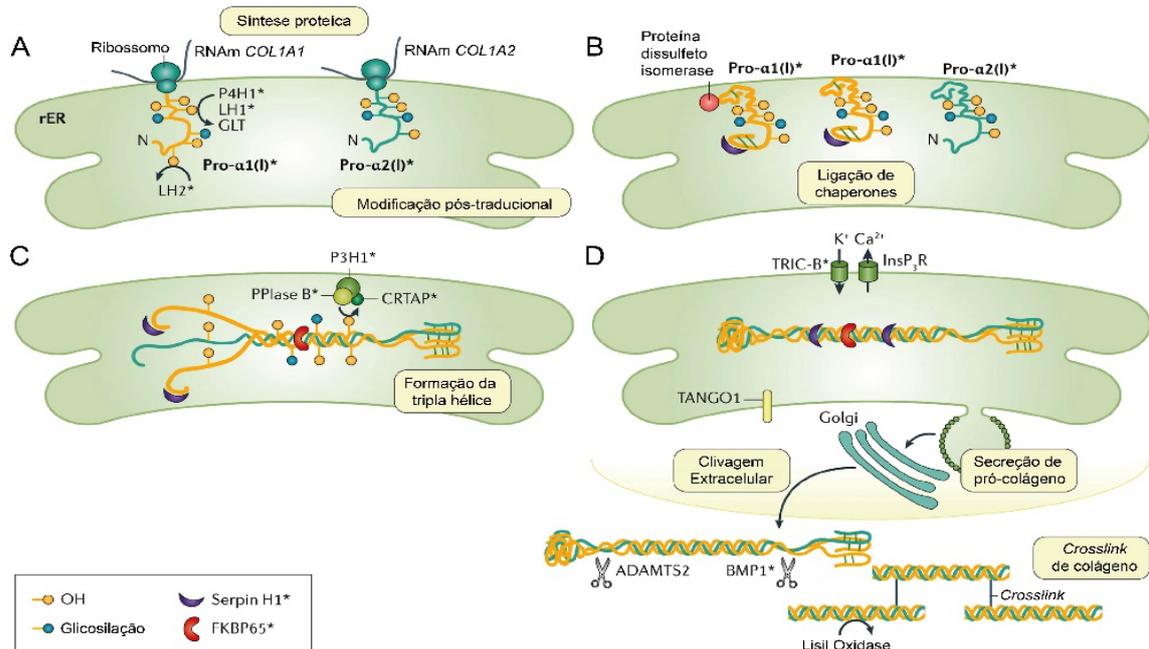


Figura 1 — Síntese e processamento do colágeno. A. Tradução e modificações pós-traducionais de pro- α 1(I) e pro- α 2(I). B. Interações com chaperones moleculares para prevenir a formação prematura da hélice tripla. C. Formação da hélice tripla que compreende duas cadeias pro- α 1 e uma cadeia pro- α 2. D. Secreção de procollágeno, clivagem extracelular para colágeno e cruzamento. Traduzida e modificada de *Figure 3*. Marini et al. (2017)

2.1.2.2. Defeitos em modificações pós-traducionais e chaperones.

O gene *P4HB* codifica a *Protein disulfide-isomerase* (PDI) que está envolvida na hidroxilação de resíduos de prolina no pró-colágeno. Em um estudo feito em uma família chinesa com OI AD leve, foi identificada uma variante em *P4HB* (c.692A>C, p.His231Pro) e mediante modelagem 3D se observou uma interação alterada entre PDI com as cadeias α do pró-colágeno tipo I, afetando a formação da tripla hélice de colágeno nesses pacientes (Pyott et al., 2011; Li et al., 2019).

A *Procollagen-lysine,2-oxoglutarate 5-dioxygenase 2* (PLOD2/LH2) codificada por *PLOD2* é uma enzima localizada no retículo endoplasmático rugoso (RER). PLOD2 catalisa a hidroxilação do pré-pró-colágeno e tem um papel na estabilidade durante o processo de formação da triple hélice. O *splicing* alternativo produz vários transcritos que codificam

diferentes isoformas. Variantes no gene são relacionadas a OI AR, Síndrome De Elhers-Danlos e Síndrome de Bruck (Puig-Hervás et al. 2012).

A *Terminal nucleotidyltransferase 5A* (TENT5A), codificada pelo gene *TENT5A* também chamado *FAM46A*, realiza o processo de poliadenilação citoplasmática dos RNAs mensageiros que codificam o colágeno tipo I, e outras proteínas secretadas durante o processo de mineralização óssea; defeitos em *TENT5A* causam defeitos qualitativos e quantitativos no colágeno, e consequente fragilidade óssea e hipomineralização, observada em camundongos *knock-out* (Diener et al. 2016; Gewartowska et al. 2021). Variantes em bialélicas em *TENT5A* são responsáveis formas graves de OI AR (Doyard et al. 2018).

A *Cartilage-associated protein* (CRTAP), *Prolyl 3-hydroxylase 1* (P3H1) e *Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase B* (PPIB), codificadas por seus genes homônimos, formam um complexo que atua como chaperones na organização do pró-colágeno na tripla hélice e realizam a hidroxilação da prolina 986. Variantes nos genes *CRTAP*, *P3H1/LEPRE1*, *PPIB* estão relacionadas com fenótipos moderados a graves de OI (Morello et al. 2006; Cabral et al. 2007; van Dijk et al; 2009).

A *serpin family H member 1* (SERPINH1) e a *FKBP prolyl isomerase 10* (FKBP10) são proteínas chaperones, codificadas a partir dos genes *SERPINH1* e *FKBP10*; esses chaperones interagem entre eles, evitando formações fibrilares prematuras no reticulo endoplasmático rugoso (RER) e ajudando a manter a forma trimérica do pró-colágeno (Duran et al. 2015). Variantes bialélicas nesses dois genes são identificadas em pacientes com OI AR grave (Christiansen et al. 2010; Alanay et al. 2010)

2.1.2.3. Defeitos em proteínas de transporte.

A *SEC24 Homolog D, COPII Coat Complex Component* (SEC24D), é uma proteína codificada por *SEC24D*, cuja principal função é o transporte de proteínas do RER, entre elas o pró-colágeno (Wendeler, Paccaud & Hauri, 2007; Zhu, Wang & Wu, 2023). Pacientes chineses e alemães com variantes em homozigose e heterozigose composta no gene *SEC24D2*, são causadoras de fenótipos graves-letais de AR OI com malformações craniofaciais e alguns deles com registro de DGI (Garbes et al. 2015; Moosa et al. 2015; Zhang et al. 2017).

O *KDEL endoplasmic reticulum protein retention receptor 2* (KDEL_{R2}), codificado por *KDEL_{R2}*, faz parte da família de receptores KDEL, localizados principalmente no complexo de Golgi, no RER e no compartimento intermediário RER-Golgi. Sua função principal é o transporte retrogrado de proteínas do complexo de Golgi até o RER (Capitani et al. 2009). A análise em fibroblastos de pacientes com variantes bialélicas em *KDEL_{R2}* conduzem a um transporte insuficiente retrogrado de chaperones, mostrando uma diminuição progressiva de HSP47 intracelular e consequente redução de pró-colágeno tipo I, resultando em um fenótipo de OI AR grave (van Dijk et al. 2020). Em 2021, relatou-se pela primeira vez, pacientes com variantes bialélicas missense em *KDEL_{R2}* com DGI (Efthymiou et al. 2021).

2.1.2.4. Defeitos no processamento do colágeno

A *Bone morphogenetic protein 1* (BMP1), codificada por seu gene homônimo, tem atividade enzimática, catalisando a clivagem da região C-terminal do pró-colágeno. Variantes em homozigose ou heterozigose composta no gene *BMP1*, resultam em formas severas de OI, devido a uma presença de pró-colágeno na matriz extracelular, favorecendo uma mineralização anormal associada com fragilidade óssea (Kessler et al. 1996; Xi et al. 2021).

2.1.2.5. Defeitos na formação e mineralização óssea

O gene *SERPINF1* codifica o *Pigment epithelium-derived factor* (PEDF), que têm diversas funções entre elas a inibição da angiogênese e atividade neurotrófica durante o desenvolvimento da retina (Dawson et al., 1999; Steele et al., 1993). Mediante imunofluorescência realizada em modelos de camundongo *wild-type* foi detectada presença de PEDF em osteoblastos, condrócitos e osteoclastos de áreas de formação e durante a remodelação óssea (Quan et al. 2005). Variantes em *SERPINF1* foram identificadas em pacientes com OI grave, com fraturas antes do primeiro ano de vida e sem evidência de DGI. (Becker et al., 2011; Homan et al., 2011).

O gene *IFITM5* codifica a *bone-restricted interferon-induced transmembrane protein-like protein* (BRIL), essencial para a mineralização óssea; variantes em heterozigose que causam defeitos na região 5' podem causar um alongamento da proteína e um efeito de ganho de função, aumentando a formação óssea e levando a calos hiperplásicos e ossificação de

membranas intraósseas na OI tipo V. Entretanto, variantes nas regiões codificadoras prejudicam a mineralização óssea (Semler et al., 2012; Cho et al., 2012; Farber et al., 2014).

O gene *SPARC* codifica sua proteína homônima *secreted protein acidic and cysteine rich* (SPARC), também denominada osteonectina, é uma glicoproteína que se liga no colágeno e outras proteínas da matriz extracelular, e ajuda no processo da mineralização regulando a formação dos cristais de hidroxiapatita, graças a sua afinidade a Ca⁺ (Bolander et al. 1988, Hohenester et al. 2008). Variantes causativas em *SPARC* causam OI AR, relatada inicialmente em 2015 (Mendoza-Londono et al. 2015). Em 2023, foi relatado o primeiro caso de DGI em um paciente ucraniano de 15 anos com OI relacionada a SPARC (Storoni et al. 2023).

2.1.2.6. Defeitos na diferenciação e função dos osteoblastos

O gene *SP7/OSX* codifica o fator de transcrição osterix, requerido no processo de diferenciação de osteoblastos. Defeitos nesse gene causam diminuição na diferenciação e maturação de osteoblastos. Em pacientes com OI AR foram identificadas variantes em *SP7*, cujo fenótipo oral é variável, incluindo atraso na erupção e DGI (Nakashima et al., 2002; Lapunzina et al.; 2010; Al-Mutari et al. 2024).

Defeitos na *transmembrane protein 38B* (TRIC-B), sintetizada a partir de *TMEM38B*, afetam o fluxo do cálcio intracelular, causando menor volume ósseo e disfunção na diferenciação celular (Cabral et al., 2016; Yazawa et al. 2007). Em OI AR grave foram identificadas variantes de splicing e deleções (Ramzan et. al 2021; Kodma et al. 2023)

O *Wnt family member 1* (WNT1) sintetizado a partir do seu gene homônimo, interage com receptores celulares nas membranas dos osteoblastos, ativando a via de sinalização WNT e promovendo a transcrição de genes envolvidos na proliferação, diferenciação e sobrevivência de osteoblastos (Hu et al., 2023). Mediante sequenciamento de exoma foram identificadas variantes em homozigose ou heterozigose no gene WNT1, em 3 membros de uma família turca com OI moderada e grave (Keupp et al., 2013; Pyott et al., 2013) .

O gene *MBTPS2* codifica a sua proteína homônima *membrane bound transcription factor peptidase, site 2*, que faz parte de um conjunto de endopeptidases cuja função é a regulação da proteólise de fatores de transcrição, entre eles a *cAMP responde element-binding*

protein 3-live 1 (CREB3L1, também chamada OASIS). O gene *CREB3L1* codifica a proteína homônima, que responde ao estresse do RE quando há aumento de proteínas mal dobradas ou desdobradas, funcionando como fator de transcrição para ativar genes envolvidos na ubiquitinação de proteínas defeituosas (Kondo et al. 2005; Lal & Caplan, 2011). Também é expressa em osteoblastos e se liga ao promotor de *COL1A1* aumentando a expressão de colágeno tipo I (Murakami et al. 2009). Variantes no gene *MTBPS2* em pacientes com OI graves e letais foram as primeiras em ser identificadas com um padrão de herança XL, e nesses pacientes se observou uma consequente diminuição da expressão de OASIS, e de colágeno tipo I, além de alteração do entrelaçamento do colágeno e diminuição da resistência óssea (Lindert et al. 2016).

A proteína conhecida como *Coiled-Coil Domain Containing 134* (CCDC134), regula a atividade da via de sinalização das proteínas *mitogen-activated protein kinase* (MAPK), regulando negativamente a via de sinalização Raf-1/MEK/ERK e JNK/SAPK importantes para uma correta osteogênese, diferenciação osteoblástica e a homeostase durante a remodelação óssea (Huang et al. 2008; Kim et al. 2019). Mediante análises de Western-blot em fibroblastos epiteliais e osteoblastos de pacientes de duas famílias que apresentavam Osteogênese imperfeita tipo III e variantes bialélicas no gene *CCD134*, se observou, uma ausência da expressão de CCD134, com um consequente incremento de ERK1/2 fosforilados, e uma diminuição de da cadeia $\alpha 1$ do colágeno tipo 1 e OPN comparado com controles, sugerindo que variantes bialélicas em *CCD134* é a causa da OI nesses pacientes (Dubail et al. 2020).

O gene *PHLDB1*, codifica a *Pleckstrin homology-like domain family B member 1* (PHLDB1) que desempenha funções na biossíntese de colágeno e na diferenciação osteogênica. Em 2023, foi realizado sequenciamento de exoma de pacientes de duas famílias com OI AR, resultando na identificação de duas variantes no gene *PHLDB1*. Além disso, a detecção por RT-PCR revelou níveis reduzidos de *PHLDB1* no sangue, e a análise por Western Blot em culturas primárias de fibroblastos confirmou a ausência de PHLDB1 (Tuysuz et al., 2023).

2.1.3. Manifestações craniofaciais

O conjunto de manifestações da OI que envolvem o complexo craniofacial inclui: ossos wormianos palpáveis (particularmente na parte posterior do crânio), invaginação basilar (estreitamento do forame magno), platibasia (estreitamento da base do crânio), fontanelas

anteriores e posteriores largas, suturas cranianas amplas e múltiplas, face triangular e testa proeminente (Marini et al., 2017, Sillence et al., 1979, Charnas & Marini, 1993, Chetty et al., 2017, Semler et al., 2010, Brizola et al., 2017, Reznikov et al., 2019). Também são observadas alterações do complexo maxilo-mandibular, como hipoplasia e retrognatismo maxilar, posição mandibular convergente em relação à face, prognatismo mandibular e diminuição da altura facial (Waltimo-Sirén et al., 2005; Reznikov et al., 2019). Quando os pacientes se tornam adultos, uma parte dos órgãos crânio-sensoriais podem ser afetados ou piorar, por exemplo, apresentar uma espessura corneana abaixo do valor de referência (Hald et al., 2018) ou ter perda auditiva progressiva (Machol et al., 2020).

2.1.4. Manifestações dentárias

As anomalias dentárias em pacientes com OI incluem: DGI, agenesia dentária, redução da dimensão meso-distal dos dentes (incisivos e primeiros pré-molares), taurodontia, anomalias na erupção, dentes ectópicos, má oclusão, mordida cruzada posterior e anterior e mordida aberta (Marom et al., 2020; Glorieux et al., 2018; Najirad et al., 2020; Marçal et al., 2019; Taqi et al., 2021a; Taqi et al., 2021b; Staun Larsen et al., 2021; Andersson et al., 2017; Luo et al., 2019; Malmgren & Norgren, 2002).

2.1.4.1. DGI

A DGI é uma desordem genética com herança AD, que afeta a formação dentinária de dentes decíduos ou permanentes, sendo os dentes decíduos os mais atingidos. Clinicamente se observa uma mudança da coloração do dente para amarelo, castanho ou cinza opalescente e um possível aumento das atrições com desprendimento de esmalte. Radiograficamente se observam coroas bulbosas, dismorfias da câmara pulpar (calcificações ou aumento do tamanho), obliteração pulpar e constrição apical (de La Dure-Molla et al., 2015; de La Dure-Molla et al., 2020).

A DGI faz parte do espectro fenotípico da OI, observando-se entre 28–59% dos pacientes com OI (Malmgren & Norgren, 2002; Andersson et al., 2017; Malioli et al., 2019, Li et al. 2018); O diagnóstico de DGI se faz baseando-se nos achados clínicos e radiográficos, entretanto, não é possível descartar a sua presença em pacientes com OI, já que podem apresentar mudanças microscópicas. Em dentes opalescentes e não opalescentes de pacientes

com OI se observou, mediante microscopia eletrônica de varredura, menor número de túbulos, frequentemente curtos e distribuídos de maneira irregular, diâmetro dos túbulos variável, aumento de dentina intertubular e intratubular. (Levin, Brady & Melnick, 1980; Lygidakis, Smith & Oulis, 1996, Nutchocoy et al., 2021).

Embora seja uma manifestação da OI, a DGI não é uma constante em todos os pacientes com OI. Estudos sobre a correlação fenótipo-genótipo mostraram que a ocorrência de DGI está relacionada com o tipo e a localização da variante genética, sendo mais comum em pacientes com variantes que causam defeitos qualitativos nos genes *COL1A1* e *COL1A2*, e mais frequente em *COL1A2*. (Rauch et al., 2010; Maioli et al., 2019). Adicionalmente, Rauch et al. (2010) relataram que variantes *missense* no domínio helicoidal estavam principalmente localizadas nas regiões C-terminais em ambas as cadeias α , porém outros estudos observaram que pacientes com DGI não tinham variantes localizadas antes das variantes p.Gly 305 em *COL1A1* e antes de p.Gly 211 em *COL1A2* (Lindahl et al. 2015; Andersson et al. 2017).

2.1.4.2. Agenesia dentária

A agenesia dentária é uma anomalia dentária caracterizada por ausência congênita de um ou mais dentes e pode afetar a morfologia do rosto e a posição dos tecidos craniofaciais (Ben-Bassat & Brin, 2003, Gungora & Turkkahraman, 2013). A partir dos 7 anos é possível observar a formação dos germes dentários dos permanentes, com exceção dos terceiros molares, cuja formação, só é observável radiograficamente a partir dos 10 anos (Arte et al., 2001; Celikoglu al., 2010; Cobourne, 2007; Dhanrajani, 2002).

É classificada dependendo do número de dentes ausentes assim: hipodontia refere-se à ausência de até 6 dentes sem incluir os terceiros molares, oligodontia refere-se à ausência de mais de seis dentes e a anodontia é a ausência total de dentes (Vastardis et al., 2000). A hipodontia é a anomalia dentária mais prevalente em seres humanos e é mais comum que a oligodontia e a anodontia; aproximadamente entre uns 70% e 83% dos pacientes com agenesia dentária têm ausência de um ou dois dentes, seguindo com a ausência de três dentes em um 7% e de 4 dentes em 6% dos casos (Vastardis et al., 2000, Bj et al., 2004, Gkantidis et al., 2017).

A agenesia dentária tem uma prevalência variável, dependendo da população estudada, do tipo de dentição e de dentes considerados nos estudos. A agenesia dentária é mais frequente

em mulheres e se considera rara em dentição decídua com uma prevalência de menos de 1% (Bredy et al., 1991). Em dentes permanentes a prevalência em população brasileira foi entre 3 e 9,8% excluindo os terceiros molares, incrementando até 29,3% quando os terceiros molares foram incluídos na análise (Souza-Silva et al. 2018; Wagner et al. 2020).

A prevalência da agenesia dentária é mais dos 20% para a ausência de um terceiro molar, entre 3 e 10% quando é outro dente permanente, 1% quando são entre 3 e 6 dentes permanentes e aproximadamente 0,1% se são mais de 6 dentes ausentes; em outros dentes, a ausência é maior quando existe ausência do terceiro molar (Nieminen, 2009, González-Allo et al., 2012, Bredy et al., 1991). Depois dos terceiros molares, a ausência do segundo pré-molar inferior é a mais frequente, seguida pela ausência do incisivo lateral e do segundo pré-molar superior (Khalaf et al., 2014, González-Allo et al., 2012, Higashihori et al., 2018, Souza-Silva et al. 2018).

A agenesia dentária pode ser parte do espectro fenotípico de várias síndromes, entre elas displasias ectodérmicas, síndromes que afetam o desenvolvimento craniofacial e displasias ósseas (Ye & Attaie, 2016, Vastardis, 2000, Vieira, 2003). E pode ocorrer de forma esporádica ou familiar, esta última com um padrão de herança AD, AR ou XL (Dure-molla et al., 2020, Vieira, 2003, Cobourne, 2007, Hasyiqin et al., 2018, Kapadia et al., 2007).

Além de mais de 120 genes expressados durante o desenvolvimento dentário (Andersson et al., 2020, Delbarre et al., 2019, Fournier et al., 2018), variantes causativas em diversos genes estão relacionadas com a agenesia dentária não sindrômica, entre eles o *MSXI*, *PAX9*, *AXIN2*, *PITX2*, *NEMO*, *EDA*, *EDAR*, *EDARADD*, *WNT10A*, *GREM2*, *LTBP3*, *LRP6* e *SMOC2* (Nieminen, 2009, Al-ani et al., 2017, Vieira, 2003, Kapadia et al., 2007, Chhabra et al., 2014, Kantaputra et al., 2015, Larmour et al., 2005, Parveen et al., 2019, Shimizu & Maeda, 2009, Van den Boogaard et al., 2012, Yu et al., 2019, J. Wang et al., 2013). Vários autores relataram que as variantes causativas nos genes *NEMO*, *KRT17*, *LTBP3*, *GREM2*, *WNT10A*, *WNT10B*, *AXIN2*, *EDA*, *EDARADD*, *PAX9* e *MSXI* incrementam o risco de desenvolver oligodontia (Vieira, 2003, Kapadia et al., 2007, Aslam et al., 2020., Mu et al., 2013, Safari et al., 2020, Ruf et al., 2013, Kirac et al., 2016, J. Wang et al., 2013), variantes causativas em *MSXI*, *PAX9* e *EDA* estão associadas com a hipodontia, e variantes em *AXIN2* com agenesia de incisivos (Vieira, 2003, Kapadia et al., 2007, Hasyiqin et al., 2018, Chhabra et al., 2014, Kirac et al., 2016, Matalova & Fleischmannova, 2008, Jonsson et al., 2018). Os genes *MSXI* e

PAX9 têm um papel muito importante durante o desenvolvimento dentário, *Msx1* é um fator de transcrição que se expressa no mesênquima do gérmen dentário.

Uma revisão sistemática analisou mecanismos genéticos que contribuem na agenesia dentária, encontrando que *PAX9*, desempenha papéis críticos durante o desenvolvimento craniofacial e dentário tanto em animais quanto em humanos (Phan et al. 2016). Muitas variantes causadoras de agenesia dentária no gene *PAX9* foram descritas na literatura, e em outra revisão, os autores concluíram que o tipo e a localização da variante em *PAX9* influencia diferentes tipos de agenesia dentária, e que variantes no gene *PAX9* afetariam principalmente os molares, especialmente o segundo molar, enquanto o primeiro pré-molar inferior seria o menos afetado (Intarak et al. 2023)

Em pacientes com OI se observou uma maior frequência de agenesia dentária, comparando com a população geral (14-22% excluindo terceiros molares). É mais frequente em pacientes com OI tipo III e IV e não têm preferência pelo sexo (Malmgren & Norgren, 2002; Malmgren et al., 2017; Malmgren et al 2021; Taqi, et al., 2021). Foi diagnosticada em pacientes suecos e canadenses com OI, que têm variantes em heterozigose nos genes *COL1A1*, *COL1A2* e *IFITM5*, além de um paciente com uma variante bialélica no gene *CREB3L1* e uma família de quatro irmãos tailandeses com uma variante em bialélica no gene *P3H1*. Em nenhum desses pacientes foi relatada alguma variante em genes relacionados à agenesia dentária ou presentes durante o desenvolvimento dentário; os autores desses estudos sugerem que a agenesia dentária faz parte do espectro fenotípico da OI, resultando de defeitos genéticos (Andersson et al. 2020, Taqi et al. 2021; Kantaputra et al. 2021). Em um único estudo foi relatada a agenesia dentária em uma paciente com uma variante bialélica no gene *COL1A2* acompanhada de uma variante causativa de agenesia dentária no gene *PAX9* (Wang et al., 2012) sugerindo que a agenesia dentária e a OI são doenças concomitantes.

2.1.4.3. Taurodontia

A taurodontia (OMIM #272700) é uma anomalia dentária que consiste em uma alteração da proporção coroa-raiz, resultando em extensão apical da câmara pulpar (Seow & Lai. 1989, Haskova et al. 2009). Foi descrita inicialmente em 1913, e o seu nome faz referência à morfologia parecida com os *dentes dos touros* (Man & Keith, 1913). E em 1928 foi classificada

em três tipos dependendo do grau de gravidade, ou do tamanho da câmara pulpar: hipotaurodontia, mesotaurodontia e hipertaurodontia (Shaw et al., 1928).

A etiologia da taurodontia ainda é desconhecida, mas se sugeriu resultante de um erro na invaginação da bainha epitelial de Hertwig (Jaspers & Witkop, 1980, Jorgenson, 1982, Haskova et al., 2009, Chetty et al., 2021a). Já foi diagnosticada tanto em dentes decíduos quanto em permanentes e pode fazer ou não parte do espectro fenotípico de uma síndrome (Jaspers & Witkop, 1980, Haskova et al., 2009, Dure-molla et al., 2020, Chetty et al., 2021a).

A taurodontia tem uma prevalência entre 0,25% e 11,3% na população geral, diagnosticada principalmente em primeiros molares permanentes (Ruprecht et al., 1987, Shifman & Chanannel, 1978, Decaup et al., 2021). Em pacientes com hipodontia, observou-se uma frequência entre 29 e 35% (Seow & Lai, 1989, Gomes et al., 2012).

Em um estudo realizado na Suécia, a taurodontia foi identificada em 20/48 (42%) de pacientes OI leve e moderada. Em pacientes sul-africanos, foi diagnosticada a taurodontia em 48% dos pacientes com formas graves de OI relacionada com o gene *FKBP10* (tipo XI). (Malmgren & Norgren, 2002; Chetty et al., 2021a). Em pacientes canadenses, a taurodontia foi diagnosticada principalmente em primeiros molares (10–11%) de pacientes com OI tipo I, porém eles concluem que o tipo de OI não influencia na presença de taurodontia (Taqi et al. 2021a).

2.1.4.4. Atraso na erupção dentária

O atraso na erupção dentária é a emergência de um dente na cavidade oral em um momento significativamente posterior das normas estabelecidas para um indivíduo e depende de fatores como a etnia, zona geográfica e sexo. Existem principalmente dois tipos de atraso na erupção: a retenção prolongada refere-se ao atraso da erupção de um germe dentário normalmente desenvolvido sem uma barreira física identificada, enquanto na impacção existe uma barreira física em seu caminho que impede a erupção, tais como dentes decíduos, dentes supranumerários, barreira mucosa, tecido cicatricial e tumores (Raghoobar et al., 1991, Suri et al., 2004).

O diagnóstico do atraso da erupção dentária é baseado na análise do exame clínico do paciente e dos exames radiográficos, observando se a idade dentária correspondente ao indivíduo por sexo e área geográfica, assim como a existência ou ausência de barreiras físicas como supranumerários, tumores odontogênicos e não odontogênicos, sinais de erupção ectópica e de apinhamento dental, (Raghoobar et al., 1991, Suri et al., 2004).

A etiologia do atraso na erupção pode ser de tipo genético ou ambiental, e entre algumas causas se inclui apinhamento dentário, distúrbios do ligamento periodontal, desenvolvimento craniofacial aberrante ou doenças sistêmicas (Hanisch et al., 2018). Também, uma possível causa da retenção dentária é um distúrbio no folículo dentário que não permite iniciar os mecanismos responsáveis pela reabsorção óssea da via de erupção (Becktor et al., 2002). Os dentes mais afetados são os molares, principalmente bilateralmente (Hanisch et al., 2018), com e uma prevalência de 0,6% de retenção e 0,2% de impação de segundos molares permanentes (Grover & Lorton, 1985, Bondemark & Tsiopa, 2007).

Na população sueca, foi avaliado os distúrbios de erupção em pacientes com OI, os autores relataram atraso da erupção em segundos molares permanentes entre 31 e 36,8% (Malmgren & Norgren, 2002, Andersson et al. 2017). Um resultado similar foi obtido em um estudo realizado com pacientes canadenses com OI, que relataram uma maior frequência de atraso na erupção de segundos molares, caninos e pré-molares (Taqi et al., 2021).

2.1.5. Tratamento farmacológico da Osteogênese Imperfeita

A administração de tratamentos antirreabsortivos é atualmente o tratamento farmacológico mais usado nos casos moderados e graves de OI (Dawn, 2016). Os bisfosfonatos são medicamentos antirreabsortivos utilizados em uma ampla variedade de doenças metabólicas ósseas; derivam do pirofosfato inorgânico (PPi), composto por dois grupos de fosfato, estão ligados ao átomo de carbono (P-C-P) estabilizando a molécula. O pamidronato dissódico é um antirreabsortivo de alta potência, que faz parte do grupo de bisfosfonatos. (Hoyer-Kuhn et al., 2015, Bregou Bourgeois et al., 2016).

Estudos demonstram que durante e após o uso do pamidronato dissódico, há uma diminuição na taxa de fratura, reabsorção óssea e sintomatologia, além do aumento na densidade óssea. (Rauch & Glorieux, 2004, Tournis & Dede, 2018, Dwan et al., 2016, Ralston

& Gaston, 2020, Glorieux, 1998, Åström & Söderhäll, 2002, Zacharin & Bateman, 2002, Lee et al., 2001, Banerjee et al., 2002, Giraud & Meunier, 2002; Yazan et al., 2021). Esses fármacos provocam uma inibição da reabsorção óssea, depositando-se no osso e inibindo a atividade e formação de precursores de osteoclastos; também existe evidência do efeito na remodelação óssea, alterando processos de reabsorção e aposição, levando ao aumento de resistência óssea (Rauch et al. 2002; Rogers et al., 2000; Rauch & Glorieux, 2004; Morello, 2018).

Recentemente, se avaliou o efeito do tratamento farmacológico (pamidronato dissódico) na ocorrência de anomalias dentárias. Não existe uma correlação entre a presença de DGI e o tratamento com bisfosfonatos (Taqi, et al., 2021, Malmgren et al. 2020; Bhatt et al. 2014; Kamoun-Goldrat et al. 2008; Biggin & Munns, 2017). Foram observados efeitos variados na agenesia dentária e no atraso da erupção. Em pacientes canadenses, o tratamento precoce com bifosfonatos (<6 anos) foi associado a um aumento de 1,68 vezes no atraso da erupção dentária (Taqi et al. 2021). Em pacientes italianos não tratados farmacologicamente, observou-se erupção dentária prematura (Idolazzi et al., 2017). No entanto, em pacientes suecos, não houve diferença significativa entre os grupos tratados precocemente, tardiamente ou não tratados (Malmgren et al. 2020). Além disso, pacientes suecos tratados antes dos 2 anos mostraram maior frequência de agenesia dentária (Malmgren et al., 2021; Taqi et al. 2021).

3. OBJETIVOS

1.2. OBJETIVO GERAL

Esse estudo teve como objetivo investigar a etiologia genética e determinar a frequência de anomalias dentárias em pacientes com OI atendidos no Centro de Atendimento Odontológico a Doenças Raras e em tratamento com pamidronato dissódico intravenoso no HUB.

1.3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Identificar as variantes causativas de osteogênese imperfeita em 14 pacientes por sequenciamento de exoma.

Identificar variantes causativas de agenesia dentária e/ou em genes cuja expressão foi identificada durante o desenvolvimento dentário em 8 pacientes com osteogênese imperfeita e agenesia dentária.

Avaliar radiograficamente a frequência de DGI em pacientes com OI.

Avaliar radiograficamente a frequência de anomalias dentárias em pacientes clinicamente diagnosticados com OI e indivíduos sem OI.

Avaliar a associação entre os resultados da frequência de agenesia dentária com o início do tratamento com pamidronato dissódico intravenoso e o número de doses aplicadas.

4. MÉTODOS

Neste estudo, foi realizada uma análise de prontuários clínicos e uma investigação genética. Além disso, foi conduzido um estudo retrospectivo de radiografias panorâmicas e prontuários clínicos para avaliar a frequência de anomalias dentárias e a sua correlação com o tratamento antirreabsortivo com pamidronato dissódico intravenoso.

1.4. INVESTIGAÇÃO GENÉTICA

4.1.1. Participantes

A investigação genética foi realizada pela metodologia de análise de sequenciamento de exoma e incluiu 14 indivíduos com idade atual entre 9 e 22 anos (8 de sexo feminino e 6 de sexo masculino) atendidos entre os anos 2002 e 2021 no Centro de Atendimento Odontológico a Pacientes com Doenças Raras e no Serviço de Endocrinologia Pediátrica do Hospital Universitário De Brasília (HUB), diagnosticados clinicamente com OI e previamente realizado sequenciamento de nova geração com painel de genes, mas sem resultados aparentes. Oito deles foram diagnosticados clinicamente com OI tipo III, 5 com OI tipo IV e um com OI tipo I (Figura 2).

Dos 14 indivíduos, 9 tinham agenesia dentária (hipodontia) e 5 não. Se realizou a análise genética de agenesia dentaria nos 9 pacientes assim como em aqueles 5 pacientes sem agenesia dentária (Figura 2). Para investigar a frequência das variantes de interesse, também foram avaliados os sequenciamentos de exoma de 357 indivíduos atendidos no ambulatório do Serviço de Genética Clínica do HUB/UnB, cujos dados estavam previamente carregados na plataforma Franklin de Genoox©, mas que não foram diagnosticados com OI.

definiu uma cobertura aceitável a partir de 25. Os relatos anteriores foram verificados na base de dados de osteogênese imperfeita (OIDB) LOVD 2.0 do *Leiden University Medical Center*. A nomenclatura das variantes foi confirmada pela ferramenta LUMC Mutalyzer 3.0.7 e a classificação das variantes foi realizada conforme as orientações do American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG), conforme descrito por Richards et al. (2015).

O método de sequenciamento de exoma consegue detectar diversas alterações na região codificante do genoma, é por isso que foram usados diferentes critérios para a análise dos resultados. Todas as variantes foram pré-classificadas por algoritmos próprios das plataformas e filtros de análise que auxiliam na busca por variantes relacionadas à alterações patológicas já descritas em bancos de dados anteriormente.

Para avaliar a presença de variantes patogênicas associadas à OI, foram incluídos no filtro os genes *COL1A1*, *COL1A2*, *IFTM5*, *SERPINF1*, *CRTAP*, *P3H1 (LEPRE1)*, *PPIP*, *PPIB*, *SERPINH1*, *FKBP10*, *SP7*, *TEMEM38B*, *BMP1*, *WNT1*, *LRP5*, *CREB3L1*, *SPARC*, *TANT5A (FAM24A)*, *PLS3*, *MBTPS2* e *MESD*.

Quanto à avaliação genética da agenesia dentária, foram avaliados 140 genes expressos durante o desenvolvimento dentário (Anexo A) de acordo com Andersson et al. 2020, Williams and Letra, 2018 e Letra 2022, incluindo 13 genes com variantes causativas de agenesia dentária já relatados na literatura (Tabela 3). Na plataforma Varstation foram selecionados 8 fenótipos OMIM® pré-estabelecidos (Tabela 4).

Tabela 3 — Genes associados com agenesia dentária incluídos no filtro.

Gene	Localização genômica
<i>AXIN2</i>	17q24.1
<i>EDA</i>	Xq13.1
<i>EDAR</i>	2q13
<i>EDARADD</i>	1q42.3-q43
<i>GREM2</i>	1q43
<i>IKBKG</i>	Xq28
<i>LRP6</i>	12p13.2
<i>LTBP3</i>	11q13.1
<i>MSX1</i>	4p16.2
<i>PAX9</i>	14q13.3
<i>PITX2</i>	4q25
<i>SMOC2</i>	6q27
<i>WNT10A</i>	2q35

Tabela 4 — Fenótipos OMIM incluídos no filtro da plataforma Varstation® para procurar variantes associadas à agenesia dentária.

Fenótipo	Gene	Código OMIM®	Padrão de Herança
TOOTH AGENESIS, SELECTIVE, 1; STHAG1	<i>MSX1</i>	106600	AD
TOOTH AGENESIS, SELECTIVE, 3; STHAG3	<i>PAX9</i>	604625	AD
TOOTH AGENESIS, SELECTIVE, 4; STHAG4	<i>WNT10A</i>	150400	AD; AR
TOOTH AGENESIS, SELECTIVE, 7; STHAG7	<i>LRP6</i>	616724	AD
TOOTH AGENESIS, SELECTIVE, 8; STHAG8	<i>WNT10B</i>	617073	AD
TOOTH AGENESIS, SELECTIVE, 9; STHAG9	<i>GREM2</i>	617275	AD
TOOTH AGENESIS, SELECTIVE, X-LINKED, 1; STHAGX1	<i>EDA</i>	150400	AD; AR

AD: autossômico dominante, AR: autossômico recessivo.

4.1.3.1. Reação em cadeia da polimerase (PCR) e sequenciamento Sanger

A PCR e sequenciamento Sanger foram feitos para validar variantes de interesse achadas no sequenciamento do exoma, mas cuja cobertura foi considerada baixa (<25) e cuja veracidade estava em dúvida.

O DNA genômico foi utilizado como substrato para amplificação do gene *CRTAP*, foram utilizados um par de oligonucleotídeos desenhados na plataforma ExonPrimer do *Institute of Human Genetics* da *Technische Universität München* e avaliados na plataforma *UCSC In-Silico PCR* da *University of California, Santa Cruz*. Os oligonucleotídeos foram diluídos a 10mM para a utilização na reação. Os primers usados estão descritos na Tabela 5.

Tabela 5 — Primers do Exon 1 do gene *CRTAP*.

<i>CRTAP</i>	Primers (5'→3')	Tamanho do Amplicon (bp)
EXON 1 - F	ACTGCCTCAAGCGCTGC	273
EXON 1 - R	ACTTGGAGGAGACCTTTGGC	

F: *Forward*, R: *Reverse*

Para confirmar a amplificação dos fragmentos de interesse, os produtos de PCR foram corados com brometo de etídeo (0,5 µg/mL), submetidos a eletroforese em gel de agarose 1%, visualizados em luz ultravioleta e fotografados. As amostras foram enviadas para realizar o sequenciamento Sanger na Empresa BPI Biotecnologia, Botucatu-SP, Brasil.

A análise dos cromatogramas, alinhamentos e comparações entre as sequências foram realizados com o auxílio do software gratuito Bioedit 7.2. As sequências foram comparadas

utilizando-se como referência a sequência genômica descrita na base de dados ENSEMBL (Human Gen View disponível em https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Info/Index).

1.5. ANÁLISE RETROSPECTIVA DE RADIOGRAFIAS PANORÂMICAS DE PACIENTES OI E INDIVÍDUOS SEM OI

Inicialmente se realizou um levantamento de todos os dados de prontuários e radiografias panorâmicas de pacientes com OI atendidos no Centro de Atendimento Odontológico a Pacientes com Doenças Raras, e no Serviço de Endocrinologia Pediátrica do HUB entre 2002 e 2022.

4.1.4. Definição de amostra (indivíduos com e sem OI)

A amostra foi selecionada a partir de um grupo de 144 pacientes acompanhados no Centro de Atendimento Odontológico a Pacientes com Doenças Raras do HUB, entre os anos 2002 e 2022. Foram incluídos 105 pacientes acompanhados no Serviço de Endocrinologia Pediátrica do HUB, todos com informações sobre início e duração de tratamento (anos) com pamidronato dissódico registradas no prontuário médico. Um paciente que iniciou o tratamento após os 20 anos foi excluído, assim como outros 23 pacientes que não possuíam radiografias panorâmicas nos seus prontuários odontológicos resultando em 81 pacientes. Uma radiografia panorâmica por cada paciente com idades superiores a 7 anos foi selecionada, excluindo radiografias de pacientes com idades inferiores a 7 anos no momento da toma da radiografia e radiografias que não cumprissem os critérios técnicos de qualidade para a avaliação, resultando em 69 radiografias para análise.

Por cada radiografia, foram selecionadas aleatoriamente 3 radiografias panorâmicas de indivíduos sem OI, pareadas por sexo e idade, selecionadas do banco de dados radiográficos da Unidade de Saúde Bucal do HUB. A amostra total composta por 276 indivíduos que incluem pacientes com OI e indivíduos sem OI (Figura 3), foi dividida em 4 subamostras em função da anomalia dentária a ser analisada.

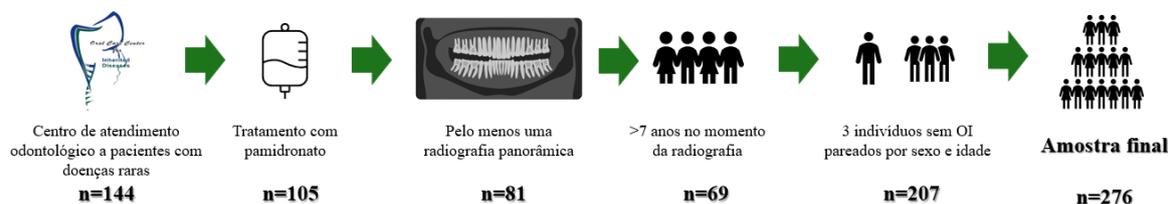


Figura 3 — Seleção de amostra para estudo radiográfico retrospectivo.

4.1.5. Subamostras: Agenesia dentária, taurodontia e anomalias na erupção

Na análise radiográfica de DGI e agenesia dentária, foram incluídas radiografias de indivíduos com idades a partir de 7 anos, totalizando 69 radiografias de pacientes OI e 207 indivíduos sem OI. Para analisar agenesia de terceiros molares, foram consideradas radiografias de pacientes com idades a partir de 10 anos no momento da toma da radiografia, totalizando 58 radiografias de pacientes e 174 radiografias de indivíduos sem OI.

Na análise de taurodontia foram escolhidas radiografias de pacientes com idades a partir de 10 anos. As radiografias de pacientes com DGI foram excluídas devido a impossibilidade de avaliar taurodontia em dentes que exibem características radiográficas de DGI, também foram excluídos aqueles pacientes com destruição coronária do primeiro molar inferior, restaurações muito extensas ou rizogênese incompleta resultando em um total de 30 radiografias de pacientes OI e 90 de indivíduos sem OI.

Para analisar o atraso na erupção se consideraram radiografias de indivíduos a partir de 15 anos, e se excluíram radiografias com ausência, destruição coronária, restaurações muito extensas ou rizogênese incompleta, seguindo assim o critério proposto por Andersson et al. (2017) e Magnusson & Kjellberg (2009), resultando em 20 radiografias de pacientes com OI e 60 radiografias de indivíduos sem OI.

4.1.6. Calibração e análise radiográfica

Após a busca e seleção, as radiografias foram anonimizadas, codificadas e analisadas duplo cego por três avaliadores, LMP experiente em análise radiográfico, ICN e YJC previamente treinadas por LMP na observação de características radiográficas de cada uma das

anomalias dentárias. LMP e ICN realizaram a análise de frequência de radiográficas da agenesia dentária, atraso na erupção e DGI, enquanto YCA e ICN avaliaram a frequência de taurodontia. Quando os resultados diferiram entre os examinadores, um quarto examinador (PTF) especializado em radiologia oral, analisou as radiografias para chegar a um consenso.

Antes de realizar a análise radiográfica, os examinadores realizaram a calibração com o 10% do total da amostra selecionada aleatoriamente, seguido por um período de *wash out* de 14 dias e repetição do processo. O valor Kappa foi usado para medir a concordância interexaminador e foi calculado usando GraphPad Prism. Entre ICN e LMP, o valor $\kappa = 0.9$, e entre YCA e ICN o valor $\kappa = 0.94$.

A análise foi realizada sobre radiografias panorâmicas em formato .jpg com resolução de 300dpi. Foram selecionadas 24 radiografias analógicas, obtidas pelo aparelho Rotograph Plus (Villa Medical System, Itália) e digitalizadas com o scanner Epson Expression, 1680Pro (Seiko Epson Corp., Nagano, Japão); e 45 radiografias digitais, obtidas por uma unidade de raios-X panorâmica digital (Kodak 8000 digital Panoramic system). Todas as radiografias de indivíduos sem OI foram digitais.

a DGI foi considerada quando foram observadas características como são coroas bulbosas, constrição cervical e obliteração pulpar parcial ou total.

A agenesia dentária foi identificada como a ausência congênita de um ou mais dentes, quando o dente próprio ou seu germe não foram visualizados na radiografia panorâmica e não tem relato de extração prévia ou perda do dente em decorrência de trauma, doença cárie ou doença periodontal; foi classificada como hipodontia quando se observou ausência de menos de 6 dentes e oligodontia quando se observou ausência de mais de 6 dentes, excluindo terceiros molares (Gomes et al. 2014).

A taurodontia foi analisada unicamente em primeiros molares inferiores usando os critérios propostos por Seow & Lai, (1989) considerando presença de taurodontia quando a relação entre coroa-corpo/raiz fosse igual ou maior que 1,10 (Seow & Lai, 1989; Gomes et al., 2012). As medições foram feitas utilizando o software ImageJ 1.52a, um programa de domínio público disponível em <http://rsb.info.nih.gov/nih-image>.

Na análise atraso na erupção foram incluídas a impacção e retenção prolongada de dentes permanentes. Foi considerada retenção prolongada quando foi observado um atraso de dente ou germe dentário normalmente desenvolvido sem uma barreira física identificada, enquanto na impacção foi observada uma barreira física tais como dentes decíduos, dentes supranumerários, lesões císticas ou tumorais associadas (Raghoobar et al., 1991, Suri et al., 2004). A barreira mucosa e tecido cicatricial não conseguem ser avaliados radiograficamente. Os terceiros molares foram considerados usando a classificação de Winter de acordo com (Santos et al. 2022).

4.1.7. Análise de tratamento com pamidronato dissódico

A análise do efeito do tratamento se fez só para as anomalias dentárias cuja diferença de frequências foi significativa entre indivíduos com e sem OI. Os dados de tratamento farmacológico foram extraídos do prontuário médico disponibilizado pelo Serviço de Endocrinologia Pediátrica do HUB. Os dados foram registrados em duas categorias, idade de início do tratamento (PAM) e duração de tratamento em anos (TT). Essas categorias se distribuíram por grupos: PAM1 incluiu crianças com até 2 anos no início do tratamento; PAM2 crianças entre 3 e 6 anos; PAM3 crianças entre 7 e 10 anos; e PAM4 crianças maiores de 10 anos no início do tratamento. TT1 incluiu crianças tratadas por menos de 4 anos; TT2 crianças tratadas entre 4 e 8 anos; e TT3 crianças tratadas por 8 anos ou mais. Estas categorias foram adaptadas de dois estudos prévios e basearam-se em características relacionadas ao desenvolvimento dentário e ao esquema terapêutico proposto para crianças brasileiras respectivamente (Malmgren et al. 2021; Pantoja et al. 2021).

4.1.8. Análise estatística

A distribuição normal dos dados foi avaliada com o teste Shapiro-Wilk e estatísticas descritivas se usaram para realizar a caracterização demográfica da amostra.

Se realizou o teste qui-quadrado ou o teste exato de Fisher (no caso de amostras menores que 20 e quando mais dos 20% dos valores esperados são menores que 5), para realizar a comparação de frequências de agenesia dentária, taurodontia e atraso da erupção, entre grupos de pacientes e indivíduos sem OI. Também foi usado para comparar a frequência da agenesia dentária entre tipos de OI e para avaliar a associação entre agenesia dentária e início de

tratamento ou duração de tratamento com pamidronato dissódico. Se fez o cálculo a razão de chance (*Odds Ratio*) nas análises, cujo resultado foi uma diferença significativamente maior quando foi aplicado o teste de associação, com um intervalo de confiança a 95%. O valor $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo nesse estudo. Todos os dados foram analisados usando o software gratuito *Jamovi* 2.3.20.

4.2. APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília (CEP/FS-UnB) com os registros 39898114.4.0000.0030 e 15367519.8.0000.0030 (Anexo B). Os participantes foram devidamente informados e esclarecidos sobre os objetivos, riscos e benefícios da pesquisa e outros aspectos éticos envolvidos. A autorização para participação e para o uso de imagem foi concedida mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) pelos indivíduos maiores de 18 anos e do Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE), pelos responsáveis dos participantes menores de 18 anos.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. INVESTIGAÇÃO DE VARIANTES CAUSATIVAS DE OI

A análise de sequenciamento de exoma em 14 pacientes com OI, teve uma distribuição geográfica diversa, incluindo 5 pacientes do Distrito Federal, 4 de Goiás, 1 de Pará, 1 de Tocantins e 2 irmãos de uma família originária da Bahia. Um dos pacientes foi diagnosticado com OI com tipo I, 8 com OI tipo III, e 5 com OI tipo IV. Em 6 pacientes foram evidenciados sinais clínicos e radiográficos de DGI, e em um deles não foi identificada nenhuma variante causadora de OI (Tabela 6).

Em 12 (85%) dos pacientes analisados se identificaram 10 variantes causativas de OI, 7 (58,3%) deles com 6 variantes em heterozigose nos genes *COL1A1* e *COL1A2*; 5 (41,7%) com 4 variantes bialélicas nos genes *CRTAP*, *P3H1* e *SERPINF1* e em 2 pacientes não foram identificadas variantes que fossem consideradas causativas (Tabela 6).

Tabela 6 — Características demográficas e genéticas dos indivíduos investigados com sequenciamento de exoma (n=14).

#P	UF	Sexo F/M	Tipo OI	DGI	Zig.	Gene	Exon/ Intron	Variante	Efeito na proteína	Fenótipo OI relatado	ID OI-DVB/ Novel	ACMG	Class.
1	DF	F	III	Sim	Het	<i>COL1A1</i>	23	c.1588G>A	p.(Gly530Ser)	OI II/IV	COL1A1_00102	PP3,PS2,PM2,PM5,PP2,PP5.	P
2	DF	F	III	Sim	Het	<i>COL1A1</i>	44	c.3226 G>A	p.(Gly1076Ser)	OI III/IV	COL1A1_00196	PP3,PS2,PM2,PP2,PP5.	P
3	GO	F	IV	Não	Het	<i>COL1A1</i>	49	c.3880dupG	p.(Glu1294Glyfs*4)	NA	Novel	PVS1, PM2, PS4, PP5.	P
4	DF	M	I	Não	Het	<i>COL1A2</i>	28	c.1612G>A	p.(Gly538Ser)	OI III	COL1A2_000761	PP3, PM2, PM5, PS4, PP2, PP5.	P
5	GO	F	III	Sim	Het	<i>COL1A2</i>	19	c.982G>A	p.(Gly328Ser)	OI IV	COL1A2_000025	PS2, PP1, 003, PM2, PM5, PM1, PP2, PS3, PP5.	P
6	DF	F	III	Sim	Het	<i>COL1A2</i>	19	c.982G>A	p.(Gly328Ser)	OI IV	COL1A2_000025	PS2, PP1, PM2, PM5, PM1, PP2, PS3, PP5.	P
7	DF	M	IV	Sim	Het	<i>COL1A2</i>	47	c.3159G>A	p.(Arg1053Arg)	NR	COL1A2_000864	PP3, PM2, PS4, PP5.	LP
8	PA	F	III	Não	Hom	<i>CRTAP</i>	1	c.452T>C	p.(Leu152Pro)	OI III	CRTAP_000034	PM3, PM2, PP3, PP5.	LP
9	BA	M	IV	Não	Hom	<i>CRTAP</i>	1i	c.471+4A>G	p:?	NA	Novel	PP3, PM2, PP5.	LP
10	BA	M	III	Não	Hom	<i>CRTAP</i>	1i	c.471+4A>G	P:?	NA	Novel	PP3, PM2, PP5.	LP
11	TO	F	III	Não	Hom	<i>P3H1</i>	1	c.95_99delinsA	p.(Met32Lysfs*24)	NR	P3H1_000083	PVS1, PM2, PP5.	P
12	GO	M	IV	Não	Hom	<i>SERPINF1</i>	17	c.816_819delGAG T	Met272Ilefs*8	NA	Novel	PVS1, PM2, PP5.	P
13	GO	F	IV	Não	NA	NA	NA	Não Identificada	NA	NA	NA	NA	NA
14	DF	M	III	Sim	NA	NA	NA	Não Identificada	NA	NA	NA	NA	NA

Tipo OI: classificação clínica da Osteogênese Imperfeita (Sillence et al. 1979), NA: não aplica, Zig: zigocidade, Het: Heterozigoto, Hom: Homozigoto, ID OI-DVB: Identificação na base de dados de variantes de OI (<https://databases.lovd.nl/shared/variants>), P: Patogênica, LP: Provavelmente patogênica, VUS: Variante de significado incerto.

5.1.1. *COL1A1* e *COL1A2*

De 7 pacientes com OI AD, 4 foram previamente diagnosticados com OI tipo III, 2 com OI tipo IV e um com OI tipo I; todos eles tinham DGI, com exceção dos pacientes 3 e 4 e quatro deles tinham agenesia dentária.

Na paciente 3, diagnosticada com OI tipo IV, foi identificada uma nova variante no gene *COL1A1*, a variante c.3880dupG: p.Glu1294Glyfs*4, que têm um efeito no marco de leitura (*Frameshift*; FS) com suficiente evidência para defeito quantitativo, sendo classificada como patogênica, segundo a plataforma Franklin/Genoox©.

No paciente 7 foi identificada a variante *COL1A2*: c.3159G>A; p.(Arg1053Arg), localizada na última base do exon 47, antes do intron correspondente. Quando foi analisada na plataforma Varstation®, foi classificada como missense sinônima, enquanto na plataforma Franklin foi classificada como uma variante em região de *splicing*. Duas plataformas de predição de *splicing* (dbscSNV Ada e dbscSNV RF) identificaram um efeito deletério e Splice AI previu tanto a perda quanto o ganho região do doador e/ou acceptor, uma pontuação de 0,56 (forte). Essa variante já foi relatada e classificada como provavelmente patogênica (*Likely Pathogenic*: LP) (COL1A2_000864, 1 vez, OIBD).

5.1.2. *CRTAP* e *P3H1*

A Paciente 8, é uma paciente de sexo feminino com OI grave (III), sem antecedentes de OI na família e pais consanguíneos. No prontuário foram registradas características gerais da paciente como são esclera azulada, deficiência de crescimento e aproximadamente 21 fraturas ao longo da vida. Também se observaram algumas manifestações maxilo-mandibulares como má oclusão Angle classe III e hipoplasia do 1/3 médio da face. Na análise de sequenciamento de exoma foi identificada a variante *CRTAP*: c.452T>C: p.(Leu152Pro) já relatada na literatura (Caparros-Martin et al. 2016) e classificada como patogênica. A cobertura dessa variante foi 9, e foi necessário fazer a validação por sequenciamento de Sanger, o cromatograma pode ser observado na Figura 4.

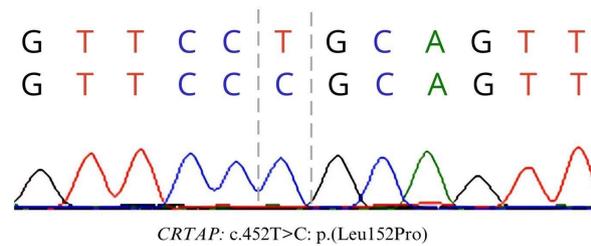


Figura 4 — Cromatograma representativo da variante c.452T>C: p.(Leu152Pro) no gene *CRTAP*, identificada em homozigose na paciente 8.

Os pacientes 9 e 10 fazem parte de uma família de quatro filhos com osteogênese imperfeita (OI), provenientes de um município de Bahia com aproximadamente 13.000 habitantes, sem histórico de pais consanguíneos ou antecedentes familiares de OI (Figura 5A). A análise de sequenciamento de exoma foi realizada em dois dos irmãos, os pacientes 9 e 10. O paciente 9, o terceiro filho do casal, apresenta OI tipo IV. Ele relatou aproximadamente 16 fraturas ao longo da vida e apresenta esclera azulada, deficiência de crescimento e má oclusão de Angle classe III, sem hipoplasia do terço médio. O paciente 10, o irmão mais velho, tem OI tipo III, com relatos de fraturas perinatais e mais de 15 fraturas ao longo da vida. Além disso, apresenta deficiência de crescimento, malformação torácica, mordida aberta anterior e má oclusão de Angle classe III. Ambos os irmãos apresentavam agenesia dentária e não apresentavam sinais de DGI. Em uma análise molecular anterior, a variante *COL1A1*: c.3360delT p.(Gly1121fs) foi identificada no paciente 9 por meio de um painel de NGS, utilizando o software ION. A validação com sequenciamento Sanger foi realizada, mas a variante não foi confirmada.

Em nosso estudo identificamos uma nova variante em homozigose no gene *CRTAP* classificada como provavelmente patogênica, a variante c.471+4A>G: p.? com uma cobertura de 27 no paciente 9 e de 23 no paciente 10. O resultado foi confirmado mediante sequenciamento de Sanger (Figura 5B e 5C). *Splice AI* previu uma perda de *splicing* no local doador com uma pontuação de 0,81 (Forte) para esta variante.

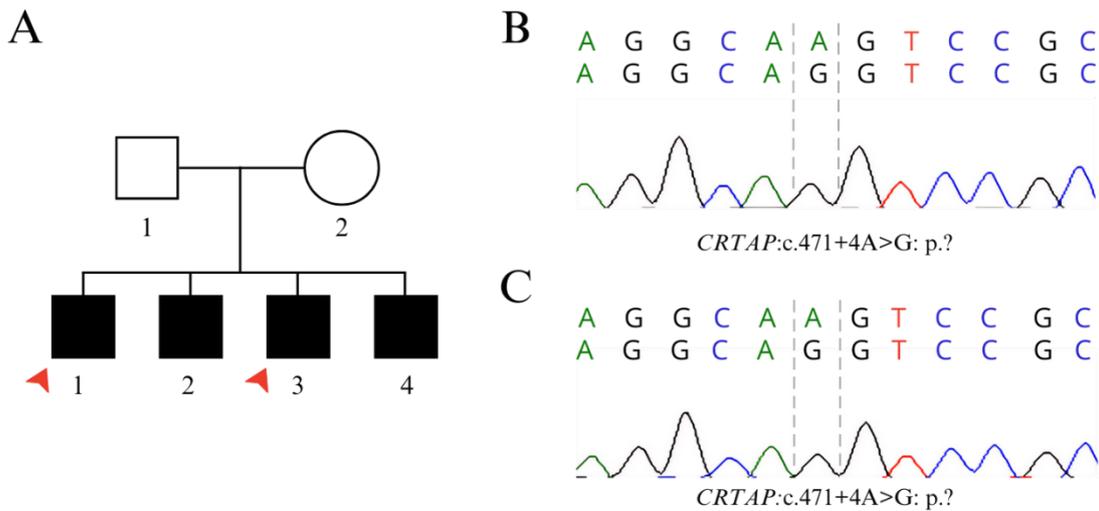


Figura 5 — Família com OI AR relacionada com o gene *CRTAP*. A. Heredograma dos pacientes probando 9 (II:3) e 10 (II:1). B. Cromatograma representativo da variante *CRTAP*:c.471+4A>G: p.? em homozigose no paciente 9. C. Cromatograma representativo da variante *CRTAP*:c.471+4A>G: p.? em homozigose no paciente 10.

A paciente 11 é uma paciente de sexo feminino com OI grave (III), tem pais consanguíneos, um irmão diagnosticado também com OI e uma irmã com morte perinatal que também apresentava OI, sem histórico de outros parentes com OI. As características clínicas registradas no prontuário incluem, esclera azulada, deficiência no crescimento, lassidão articular, sopro cardíaco, aproximadamente 9 fraturas ao longo da vida, má oclusão de Angle classe III, hipoplasia do terço médio facial, e dentição decídua completa. Nessa paciente, foi identificada a variante c.95_99delinsA: p.(Met32Lysfs*24) no gene *P3H1*, classificada como patogênica, e relatada previamente na literatura (Pepin et al. 2013)

5.1.3. *SERPINF1*

O paciente 12 é um paciente de sexo masculino com OI moderada (IV), tinha um histórico familiar de vários parentes próximos com OI tipo III e IV e diagnóstico presuntivo de OI AD. Quando foram coletados os dados, se observou que esses parentes diagnosticados com OI tinham antecedentes de pais consanguíneos, assim como o caso índice. Essa informação contribuiu para a suspeita de um padrão de herança AR. Nas características clínicas registradas no prontuário estão, esclera azulada, deficiência de crescimento, aproximadamente 33 fraturas ao longo da vida, que diminuíram após o uso de pamidronato, hipoplasia do terço médio, agenesia dentária e um pré-molar superior supernumerário impactado. Após da análise do sequenciamento de exoma foi identificada uma nova variante c.816_819delGAGT:

p.(Met272Ilefs*8) no gene *SERPINF1*, cuja cobertura foi de 61, sendo classificada como provavelmente patogênica.

Em relação aos resultados do presente estudo, 12/14 pacientes foram efetivamente diagnosticados, resultando em um rendimento diagnóstico de 85%. Do total dos pacientes analisados, os pacientes 1, 5 e 6, não tiveram resultados conclusivos no NGS com painel realizado em um estúdio prévio, devido à falta de cobertura dos exons 23 no gene *COL1A1* e 19 em *COL1A2* (Carneiro et al. 2019). O rendimento diagnóstico na amostra estudada foi superior quando analisados outros relatos usando a mesma metodologia de sequenciamento. Evin et al. (2024) realizou sequenciamento de exoma em 12 pacientes com OI de 10 diferentes famílias, cujo diagnóstico não foi conclusivo mediante um NGS com painel de 13 genes. Nesse estudo, foram diagnosticados 6/12 dos pacientes mediante sequenciamento de exoma, com um rendimento diagnóstico de 50% para o exoma. Em nosso estudo, os filtros usando genes conhecidos na OI, facilitaram a identificação das variantes, a maioria das variantes identificadas já tinham sido relatadas na literatura, e confirmadas por estudos funcionais. Ainda não foi possível identificar variantes em 2 pacientes, usando várias metodologias de análise. É necessário realizar futuras análises para investigar *Copy number variations* (CNVs: deleções, inserções ou duplicações), já que na época não foi possível analisar mediante a plataforma Franklin e agora é possível, além de variantes em regiões intrônicas nesses pacientes.

No paciente 7 foi identificada uma variante sinônima no gene *COL1A2*, com efeito, na região de *splicing*. Recentes estudos demonstram que variantes sinônimas podem ter um efeito deletério se estão localizadas em uma região de *splicing* exônico; o *splicing* exônico se foca na identificação e união correta de exons para formar um mRNA final; a regulação desse processo é feita por Elementos Reguladores de *Splicing* (ERSs), que cumprem funções intensificadoras ou supressoras. Variantes sinônimas localizadas em regiões de *splicing*, podem afetar a regulação dos ERSs durante o *splicing* exônico, contribuindo a expressão do fenótipo da doença (Katneni et al. 2019; Savisaar & Hurst, 2018).

Na amostra, foi possível identificar 3 novas variantes, nos genes *COL1A2*, *CRTAP* e *SERPINF1*. Estudos prévios demonstram uma alta frequência de variantes causativas nesses genes. Em um estudo prévio realizado em 598 indivíduos canadenses, foram identificadas variantes causativas principalmente nos genes *COL1A1* e *COL1A2* (77%) em pacientes com OI AD, assim como principalmente nos genes *SERPINF1* (4%) e *CRTAP* (2,9%) em pacientes com

OI AR (Bardai et al., 2016). Nesse sentido, Trancozo et al. (2019) também identificaram variantes, principalmente nesses genes, em 30 pacientes brasileiros.

Em relação à ocorrência de DGI, 6 dos 14 pacientes apresentavam sinais clínicos e radiográficos de DGI registrados no prontuário odontológico. Desses 6 pacientes, 5 foram diagnosticados com variantes nos genes *COL1A1* e *COL1A2*, enquanto um não teve resultado molecular. Os resultados dos 5 pacientes foram publicados anteriormente em um estudo de correlação fenótipo-genótipo que analisou 906 indivíduos, dos quais 40 eram pacientes do nosso centro. Os resultados mostraram que a frequência de DGI é maior em casos mais graves de OI, especialmente quando as variantes estão no gene *COL1A2* e causam defeitos qualitativos. Também foi observado que substituições de glicina (Gly) por outros aminoácidos na cadeia α -2, assim como substituições em regiões de interação celular e/ou com outros componentes da matriz extracelular, podem prever significativamente a presença de DGI (Yamaguti et al., 2023).

A DGI faz parte do espectro fenotípico da OI AD (Nutchocy et al., 2021) no entanto, não é possível descartar a presença de DGI em pacientes sem sinais clínicos, devido a que pacientes com OI podem manifestar DGI subclínicamente (Levin, Brady & Melnick, 1980; Lygidakis, Smith & Oulis, 1996, de la Dure Molla et al., 2015; Nutchocy et al., 2021). Em nosso estudo não foram identificados sinais de DGI em pacientes com OI AR. Estudos relataram a presença de DGI em pacientes com OI AR relacionada com genes *SEC24D*, *SPARC*, *SP7/OSX* E *KDELR2*, porém dois desses estudos não apresentam fotos clínicas nem radiografias dos pacientes que permitam confirmar a presença de DGI (Zhang et al., 2017; Storini et al., 2023) e dois deles apresentaram fotografias e radiografias onde não foi possível identificar a DGI com clareza (Efthymiou et al., 2021; Al-mutan et al., 2021).

5.2. ANÁLISE GENÉTICA DE AGENESIA DENTÁRIA

A agenesia dentária foi diagnosticada em 9 dos 14 pacientes, a maioria deles com agenesia de terceiros molares, e segundos e primeiros pré-molares (Figura 6). Dois pacientes manifestaram agenesia dentária de dentes anteriores, o paciente 7 tem agenesia dentária de um incisivo central (41) e um segundo pré-molar inferior (35) (Figura 6D) e a paciente 8 tem unicamente agenesia dentária de um incisivo lateral (Figura 6E).

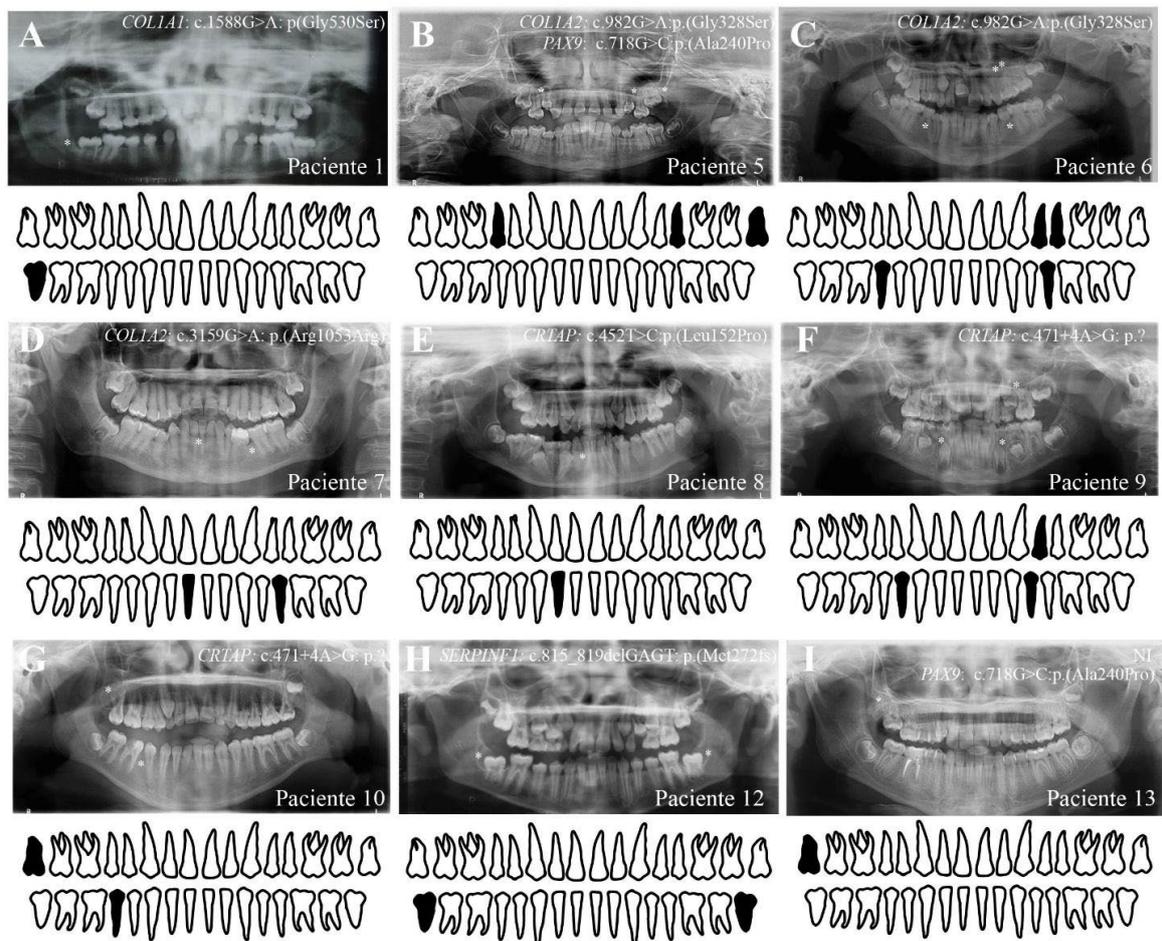


Figura 6 — Radiografias e odontogramas dos pacientes com OI e agenesia dentária analisados com sequenciamento de exoma. Os asteriscos (*) nas figuras, e dentes pretos nos odontogramas ilustram as ausências dentárias.

A metade dos pacientes com agenesia dentária analisados (50%), tinham OI AD relacionada a variantes causadoras OI nos genes *COL1A1* e *COL1A2*, seguidos por pacientes com OI AR relacionada aos genes *CRTAP* (33%) e *SERPINF1* (11%). Pacientes com agenesia dentária de dentes anteriores apresentaram a variante *COL1A2*: c.3159G>A: p.(Arg1053Arg) e *CRTAP*: c.452T>C: p.(Leu152Pro) respectivamente. Os resultados obtidos revelam uma distribuição variável do tipo de dente afetado com agenesia dentária, que envolve principalmente pré-molares e terceiros molares. (Tabela 7).

Tabela 7 — Achados clínicos e genéticos em indivíduos investigados com sequenciamento de exoma, com e sem agenesia dentária (n=14).

#P	Sexo	Tipo OI	Variante causadora de OI	Agnesia dentária	Variante em <i>PAX9</i>
1	F	III	<i>COL1A1</i> : c.1588G>A: p.(Gly530Ser)	48	NI
2	F	III	<i>COL1A1</i> : c.3226 G>A: p.(Gly1076Ser)	Não	c.718G>C:p.(Ala240Pro)
3	F	IV	<i>COL1A1</i> : c.3880dupG: p.(Glu1294Glyfs*4)	Não	NI
4	M	I	<i>COL1A2</i> : c.1612G>A: p.(Gly538Ser)	Não	c.718G>C:p.(Ala240Pro)
5	F	III	<i>COL1A2</i> : c.982G>A:p.(Gly328Ser)	15, 25, 28	c.718G>C:p.(Ala240Pro)
6	F	III	<i>COL1A2</i> : c.982G>A:p.(Gly328Ser)	24, 25, 35, 45	c.718G>C:p.(Ala240Pro)
7	M	IV	<i>COL1A2</i> : c.3159G>A: p.(Arg1053Arg)	35, 41	NI
8	F	III	<i>CRTAP</i> : c.452T>C:p.(Leu152Pro)	42	NI
9	M	IV	<i>CRTAP</i> : c.471+4A>G: p.?	24, 34, 44	NI
10	M	III	<i>CRTAP</i> : c.471+4A>G: p.?	18, 45	c.718G>C:p.(Ala240Pro)
11	F	III	<i>P3H1</i> : c.95_99delinsA: p.(Met32Lysfs*24)	NA	c.717C>T:p.(His239His)
12	M	IV	<i>SERPINF1</i> : c.815_819delGAGT: p.(Met272fs)	38, 48	NI
13	F	IV	NI	18	NI
14	M	III	NI	NA	c.718G>C:p.(Ala240Pro)

#P: Número de paciente, tipo OI: classificação clínica da Osteogênese Imperfeita (Sillence et al. 1979). NI: Não identificada.

Não encontramos evidências suficientes que suportem uma possível relação entre as variantes genéticas em *COL1A1* e *COL1A2* e a ocorrência de agenesia dentária. Quatro dos pacientes com agenesia dentária têm três variantes em *COL1A1* e *COL1A2*, duas substituições de Gly>Ser localizadas no domínio da tripla hélice e uma variante sinônima em região de *Splicing*. Estudos anteriores sugeriram uma relação entre agenesia dentária e variantes localizadas no domínio C-terminal e no domínio da tripla hélice das cadeias $\alpha 1$ e $\alpha 2$ (Malmgren et al. 2017; Taqi et al. 2021). No nosso estudo, substituições de Gly foram principalmente observadas na região da tripla hélice em pacientes com e sem agenesia dentária. É necessário realizar um estudo de correlação fenótipo-genótipo com uma amostra maior.

No presente trabalho, foi identificada pela primeira vez a agenesia dentária em pacientes com variantes em homozigose nos genes *CRTAP* e *SERPINF1*. Até o momento, um único estudo avaliou as manifestações orais de dois pacientes com OI relacionada ao gene *CRTAP*, e não foi relatada agenesia dentária (Marulanda et al., 2022). Em camundongo *Crtap*^{-/-} foram observadas anomalias craniofaciais e alterações periodontais, mas não foi relatada agenesia dentária (Xu et al., 2020). Em pacientes com variantes no gene *SERPINF1* as anomalias dentárias ainda não foram descritas na literatura. É necessário realizar mais estudos que caracterizem as manifestações orais e craniofaciais em pacientes com OI AR.

Em relação às variantes identificadas no gene *PAX9*, seis pacientes têm a variante benigna *PAX9*: c.718G>C: p.(Ala240Pro) e apenas três deles apresentam agenesia dentária (Tabela 7). Em estudos anteriores, a variante *PAX9*: c.718G>C: p.(Ala240Pro) foi relacionada com agenesia dentária não sindrômica (Kula et al., 2008; Pinho et al., 2010; Zhang et al., 2014); entretanto, no presente estudo, a variante *PAX9*: c.718G>C: p.(Ala240Pro) não foi considerada causativa, dado que está presente em pacientes com e sem agenesia dentária, foi identificada no paciente 10 e não no seu irmão (paciente 9), ambos com agenesia dentária e OI, e apresenta uma alta frequência interna e populacional: foi identificada em 53,22% dos indivíduos registrados em nossa base de dados, superando a frequência já registrada na população brasileira (33,53%, base de dados ABraOM) e geral (37,38%). O exposto reforça a ideia de que as duas variantes identificadas em *PAX9* não estão relacionadas com o fenótipo de agenesia dentária em pacientes com OI.

Considerando que não foram identificadas variantes causativas em genes associados ao desenvolvimento dentário ou à agenesia dentária, sugere-se que a agenesia dentária dos pacientes analisados neste estudo faz parte do espectro fenotípico da OI e não são condições concomitantes.

Em vista da necessidade de investigar outras possíveis causas, foi realizado um estudo retrospectivo com uma coorte de 144 pacientes registrados na base de dados do Centro de Atendimento Odontológico a Pacientes com Doenças Raras do HUB. Inicialmente, foram medidas as frequências de agenesia dentária, taurodontia e atraso na erupção em pacientes com e sem OI. Além disso, foi avaliado o efeito do tratamento nas anomalias dentárias que mostraram diferenças significativas entre os grupos.

5.3. FREQUÊNCIA DE ANOMALIAS DENTÁRIAS EM PACIENTES COM OI.

No estudo radiográfico retrospectivo foram incluídos um total 276 indivíduos, com uma distribuição por sexo de 35 no sexo masculino e 34 no feminino em indivíduos com OI e de 105 no sexo masculino e 102 no sexo feminino em indivíduos sem OI. A idade no momento da toma da radiografia foi aproximadamente 12,39 anos no grupo de pacientes e 12,4 no grupo de indivíduos sem OI (Tabela 8). A frequência de DGI em indivíduos com OI foi de 33/69 (47,8%).

Quando foram comparados os pacientes com OI, se observou uma diferença significativa entre a frequência de DGI em pacientes com OI Tipo III e pacientes com fenótipos mais leves de OI ($p < 0,01$) (Tabela 8, Figura 7).

Tabela 8 — Distribuição de Indivíduos com OI de acordo ao Tipo de OI, sexo, idade de Rx e ocorrência de DGI.

Indivíduos OI (n=69)	OI Tipo I	OI Tipo III	OI Tipo IV	Total OI
Sexo (n; M/F)	5/5	15/17	15/12	35/34
Idade Rx (anos; media SD)	14±2	12±2	12±3	12±3
DGI n (%)	2(2,89%)**	23(33,3%)**	8(11,6%)**	33(47,8%)

** $p < 0,001$.

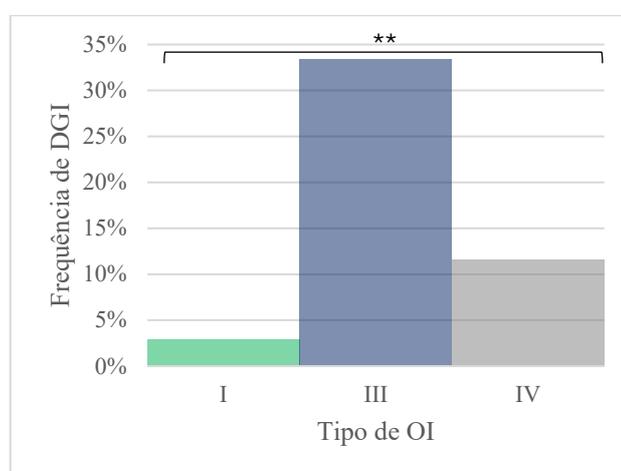


Figura 7 — Frequência de DGI de acordo com o tipo de OI (n=69). ** $p < 0,001$.

A frequência de DGI já foi relatada anteriormente, com uma faixa variável (24,5-59%), dependendo de fatores como o tipo e a localização da variante causativa e tipo de OI (Malmgren & Norgren, 2002. Yamaguti et al. 2023) Malioli et al. (2019) analisaram a frequência de DGI em uma coorte de 364 pacientes italianos com OI, a coorte estava composta em maior parte por pacientes com fenótipos leves (72%) e relataram uma frequência de DGI inferior comparada com outros estudos (24,5%). Andersson et al. (2017) tiveram uma distribuição similar (indivíduos com OI tipo I: 63,15%), encontrando uma frequência DGI de 29%; essa distribuição pode influenciar na frequência total de DGI na coorte, devido a que estudos com similar ou maior quantidade de pacientes com fenótipos moderados a graves relatam maior frequência de DGI (O'Connell et al. 1999; Malmgren & Norgren, 2002; Andersson et al., 2017; Nawawi et al., 2018; Malioli et al., 2019; Yamaguti et al. 2023). Quando é analisada a DGI em relação ao tipo de OI, foi observado que indivíduos com fenótipos mais graves apresentam maior frequência de DGI que pacientes com fenótipos mais leves (Malmgren & Norgren, 2002;

Andersson et al., 2017; Nawawi et al., 2018; Malioli et al., 2019; Yamaguti et al. 2023). Nossos resultados concordam com esses estudos, mostrando uma frequência superior de DGI em pacientes com OI tipo III.

5.3.1. Agenesia dentária

Na coorte de 69 pacientes com OI e 207 indivíduos sem OI, se observou a presença de agenesia dentária em 30/69 (43,5%) indivíduos com OI o que foi significativamente maior ($p<0,001$) comparado com o grupo de indivíduos sem OI (45/207; 21,7%), com uma chance de ter agenesia dentária 3,05 vezes maior (IC: 1,64-5,66) quando a pessoa tem OI (Tabela 9).

Quando os terceiros molares foram excluídos da análise, em 13/69 (18,8%) dos indivíduos com OI, foi identificada uma frequência de agenesia dentária significativamente maior ($p=0,009$), comparada com indivíduos sem OI (16/207; 7,7%). Também se observou que pacientes com OI têm 2,77 (IC: 1,55-4,94) vezes maior chance de ter agenesia dentária que os pacientes sem OI (Tabela 9).

Tabela 9 — Distribuição de frequência de agenesia dentária em indivíduos com OI e sem OI de acordo com sexo, idade de Rx.

Indivíduos analisados (n=276)	Sexo M/F	Idade do RX media em anos SD	Agenesia Dentária n (%)	Agenesia Dentária excluindo 3o molar n (%)
Indivíduos OI (n=69)	35/34	12±3	30 (43,5%)**	13 (18,8%)*
Indivíduos sem OI (n=207)	105/102	12±3	45 (21,7%)**	16 (7,7%)*

Rx= radiografia panorâmica; n= número; F=feminino; M=masculino; SD= desvio padrão; * $p<0,05$, ** $p<0,001$

Este é o primeiro estudo a avaliar a frequência de agenesia dentária, incluindo os terceiros molares, em pacientes com osteogênese imperfeita (OI). Geralmente, os terceiros molares são excluídos das análises de agenesia dentária devido à sua alta frequência populacional. No entanto, Fournier et al. (2018) demonstraram a importância de incluí-los já que podem orientar o diagnóstico molecular correto. Nessas condições, observou-se não apenas uma diferença significativa entre os grupos, mas também uma frequência superior à já relatada em pacientes brasileiros sem OI, que varia entre 3% e 9,8% quando os terceiros molares não são incluídos e entre 20,3% e 29,3% quando são incluídos (Castilho et al., 1990; Gomes et al., 2009; Souza-Silva et al., 2018; Wagner et al., 2020). Quando excluídos os terceiros molares, a

frequência de agenesia dentária concorda com estudos anteriores realizados com pacientes com OI, que relataram uma frequência de 14–22% (Malmgren & Norgren., 2002; Malmgren et al. 2020; Malmgren et al. 2021).

Não foram observados casos de oligodontia na coorte. Observamos que indivíduos com OI apresentam ausências apenas de terceiros molares, pré-molares e alguns casos de incisivos inferiores. Indivíduos sem OI têm maior diversidade nos tipos de dentes ausentes, incluindo também ausência de incisivos laterais e caninos superiores, bem como de primeiros e segundos molares inferiores (Figura 8).

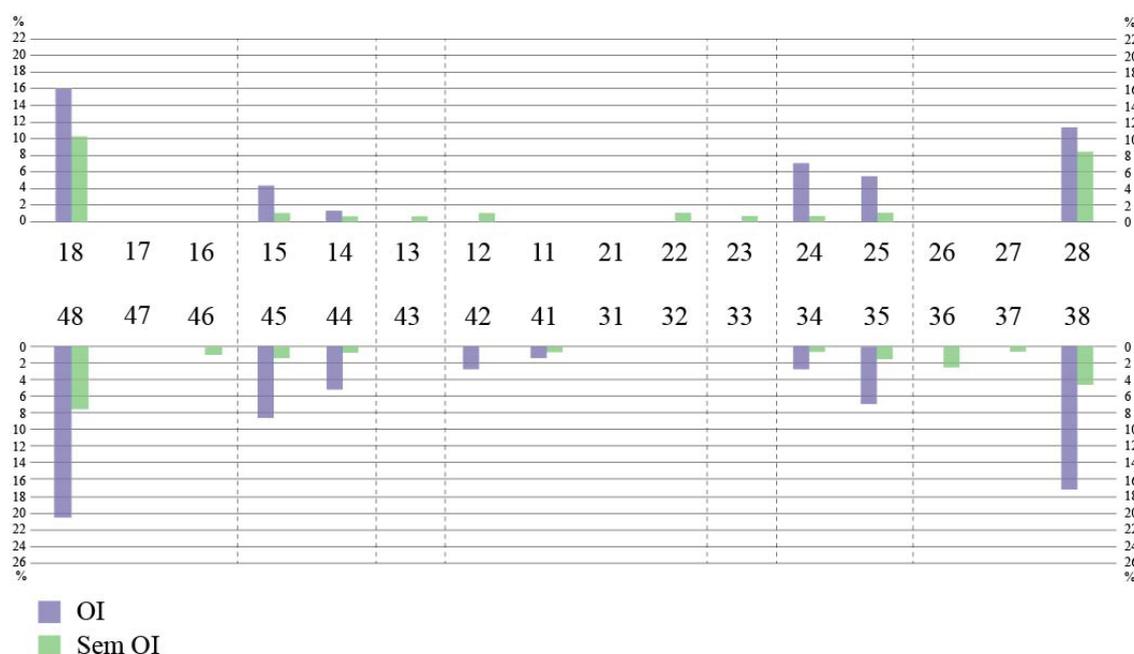


Figura 8 — Distribuição de agenesia dentária (%) em indivíduos com e sem OI, por número de dente.

Quando foram comparados os grupos de dentes ausentes, entre os indivíduos com OI e sem OI, foi observada diferença significativa na agenesia de terceiros molares ($p=0,027$) e pré-molares ($p=0,001$) entre os dois grupos, confirmando maior frequência de agenesia dentária por tipo de dente ausente em pacientes com OI. Não houve diferença significativa entre a ausência de incisivos entre indivíduos com e sem OI e ($p=0,269$) (Figura 9).

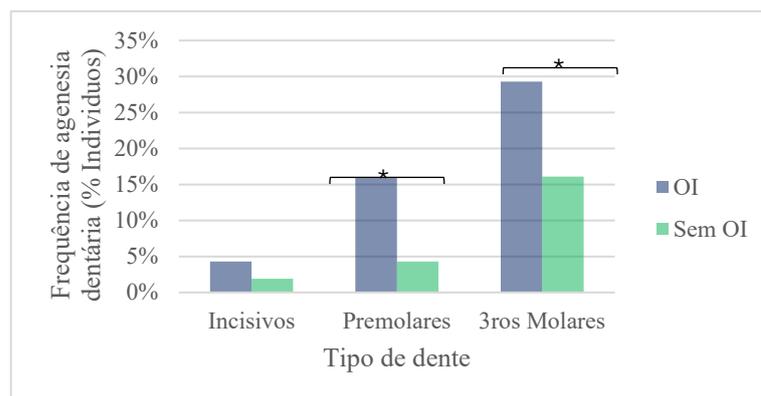


Figura 9 — Frequência de agenesia dentária de acordo com o tipo de dente ausente em indivíduos com e sem OI. * $p < 0,05$.

No grupo de indivíduos com OI, foi identificado um indivíduo com agenesia de 8 dentes, incluindo terceiros molares. O tipo de dente mais afetado foi o terceiro molar inferior (17 dentes ausentes), seguido pelo terceiro molar superior (13 dentes ausentes), o segundo pré-molar inferior (6 dentes ausentes) e os segundos pré-molares superiores e inferiores (4 e 4 dentes ausentes, respectivamente). Doze pacientes tinham um único dente ausente, sendo que nove desses casos apresentaram ausência de terceiros molares, dois de pré-molares e um incisivo. Três pacientes apresentaram ausência de dentes anteriores, um deles apresentava ausência em um único incisivo lateral inferior (42), outro apresentava ausência de incisivo central inferior (41) acompanhada de ausência de segundo pré-molar contralateral inferior (35), e o último deles, a ausência de um incisivo lateral inferior (42) e de todos os terceiros molares (Tabela 10).

Tabela 10 — Distribuição de agenesia dentária por tipo de OI, sexo, idade no momento da radiografia panorâmica e dentes ausentes em crianças e adolescentes com OI (n=30).

	Tipo de OI	Sexo	Idade (RX)	Dentes ausentes
1	III	M	12	38, 48
2	IV	F	15	18, 38, 48
3	III	M	11	48
4	IV	M	11	48
5	IV	F	14	28
6	IV	M	11	18
7	III	F	10	18, 28
8	III	F	11	24, 25, 35, 45
9	IV	M	17	35, 41
10	III	F	12	48
11	III	M	16	18, 45
12	III	M	8	15, 34, 44
13	IV	F	14	38
14	IV	M	9	24, 34, 44

	Tipo de OI	Sexo	Idade (RX)	Dentes ausentes
15	III	F	15	15, 25, 38, 35, 45, 48
16	IV	M	10	18, 28, 38, 48
17	IV	F	12	38, 35, 45, 48
18	I	M	16	48
19	III	F	14	42
20	IV	F	13	18
21	IV	M	14	38
22	III	M	13	24
23	III	F	10	38, 35
24	III	M	13	18, 28, 38, 48
25	IV	M	12	18, 28, 38, 48
26	IV	M	14	18, 28
27	III	F	10	18, 28, 38, 42, 48
28	IV	F	10	44
29	III	M	10	18, 15, 14, 24, 25, 28, 38, 48
30	IV	M	15	38, 48

A partir de nossos resultados, não é possível concluir que exista uma distribuição de agenesia dentária relacionada com OI. No entanto, nossos resultados concordam com estudos prévios desenvolvidos em pacientes com OI, que relatam uma maior frequência de agenesia de pré-molares quando a agenesia de terceiros molares não foi analisada (O'Connell & Marini, 1999; Malgren et al., 2017; Taqi et al., 2021). Além disso, esses resultados concordam com estudos na população geral, nos quais, além dos terceiros molares, os segundos pré-molares são os dentes mais ausentes, seguidos pelos incisivos laterais (Khalaf et al., 2014; González-Allo et al., 2012; Higashihori et al., 2018; Souza-Silva et al., 2018). A agenesia dentária de incisivo central, como observada no paciente 9 (Tabela 10), não é muito frequente na população com OI nem na população geral (Fournier et al., 2018; Taqi et al., 2021). Taqi et al. (2021) observaram uma relação entre a distribuição de agenesia dentária por tipo de dente dependendo das variantes nos genes *COL1A1* e *COL1A2*, em nosso estudo essa relação não pode ser comprovada devido ao número de pacientes, mas se propõe realizar futuros estudos que avaliem essa possível relação.

Quando foram comparados os pacientes por tipo de OI, se observou uma diferença significativa entre a frequência de agenesia dentária em pacientes com fenótipos mais graves (Tipo III e Tipo IV) e pacientes com OI mais leve ($p=0,045$) (Tabela 11, Figura 10).

Tabela 11 — Distribuição de Indivíduos com OI de acordo ao Tipo de OI, sexo, idade de Rx e ocorrência de Agenesia dentária.

Indivíduos OI (n=69)	OI Tipo I	OI Tipo III	OI Tipo IV	Total OI
Sexo (n; M/F)	5/5	15/17	15/12	35/34
Idade Rx (anos; média SD)	14±2	12±2	12±3	12±3
Agnesia dentária n (%)	1(1,44%)*	14(20,3%)*	15(27,7%)*	30(43,5%)

*p<0,05

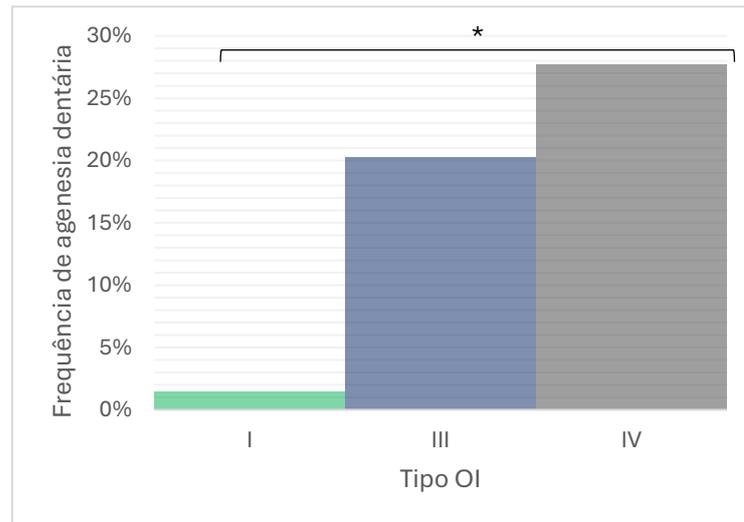


Figura 10 — Frequência de agenesia dentária de acordo com o tipo de OI (n=69). * p<0,05.

Em relatos prévios, a agenesia dentária também esteve mais presente em pacientes com fenótipos mais graves, sugerindo que a presença de agenesia dentária pode estar associada com a gravidade da OI (Malmgren et al., 2021; Taqi et al. 2021). Os dados obtidos em nossa coorte aumentam informações sobre a distribuição da agenesia dentária por dente e por tipo de OI.

5.3.2. Taurodontia

A Taurodontia não apresentou diferença significativa (Teste Exato de Fisher: $p=0,116$) entre indivíduos com OI (7/30; 23,3%) e sem OI (9/90; 10%). Entretanto, quando foi analisada, a frequência de dentes com taurodontia na amostra analisada foi significativamente maior ($p=0,045$) entre pacientes com OI (11/60; 18,3%) em comparação com aqueles sem OI (16/180; 8,9%) (Tabela 12). Também se observou que pacientes com OI têm 2,3 (IC: 1-5,22) vezes maior chance de ter taurodontia que os pacientes sem OI (Tabela 9).

Tabela 12 — Distribuição de frequência de taurodontia em indivíduos com OI e sem OI de acordo com sexo e idade de Rx.

Indivíduos analisados (n=120)	Sexo M/F	Idade do RX média em anos SD	Taurodontia (indivíduo) n (%)	Taurodontia (dente) n (%)
Indivíduos OI (n=30)	15/15	13±2	7 (23,3%)	11(18,3%)*
Indivíduos sem OI (n=90)	45/45	13±2	9 (10%)	16(8,9%)*

Rx= radiografia panorâmica; n= número; F=feminino; M=masculino; SD= desvio padrão; *p<0,05

A frequência de taurodontia no presente estudo têm valores que correspondem com as faixas de frequência relatadas anteriormente. A frequência de taurodontia de população geral e de 0,2-11,3%, que corresponde com a frequência de taurodontia no grupo de indivíduos sem OI apresentada nesse estudo. Em indivíduos com OI já foi relatada uma frequência de taurodontia de 18–43% (Malmgren & Norgren 2002; Andersson et al., 2017; Taqi et al. 2021b). No presente estudo, a frequência de taurodontia não teve diferença significativa quando foi comparada entre indivíduos de grupos com e sem OI. A comparação entre grupos, por número de dentes, revelou uma diferença significativa, entretanto a razão de chances teve um intervalo de confiança que inclui o valor 1, que não é estatisticamente significativo ao nível de confiança especificado (95%). Nossos resultados também sugerem que existe uma tendência a ter maior número de primeiros molares inferiores com taurodontia em pacientes com OI, porém não há evidência suficiente para concluir que existe uma associação com um efeito positivo ou negativo. Portanto, é necessário fazer futuras análises na nossa coorte, para verificar se a tendência observada se confirma.

5.3.3. Atraso na erupção

A frequência de atraso na erupção foi de 8/20 (40%) dos indivíduos com OI e de 21/60 (35%) em indivíduos sem OI. Não houve diferenças significativas entre os grupos comparados (p=0,687) (Tabela 13).

Tabela 13 — Distribuição de frequência de atraso na erupção em indivíduos com OI e sem OI de acordo com sexo, idade de Rx.

Indivíduos analisados (n=80)	Sexo M/F	Idade do RX media em anos SD	Atraso na erupção n (%)
Indivíduos OI (n=20)	11/9	16+-0,7	8 (40%)
Indivíduos sem OI (n=40)	33/27	16+0,8	21 (35%)

No presente estudo, foram analisadas em conjunto a retenção e impacção, sendo nomeadas atraso na erupção dentária, como foi sugerido por Suri et al. (2004). Em indivíduos com OI maiores de 15 anos a frequência de atraso na erupção é entre 31 e 36,8% (Malmgren & norgren 2002; Andersson et al. 2017). Em população geral brasileira maior de 16 anos (Rio de Janeiro) foi relatada uma frequência de atraso na erupção de 38,7% (da Silva Menezes et al. 2024). Os resultados observados nesse estudo, concordam com os relatados para indivíduos com e sem OI da nossa coorte, que têm idades similares. Mesmo que a frequência de atraso na erupção foi maior em indivíduos com OI, a diferença encontrada entre os grupos de indivíduos, não foi significativa.

Em estudos prévios realizados em Suécia e Canadá, observaram uma alta frequência de atraso na erupção nas suas coortes de pacientes com OI, e analisaram se o tratamento com antirreabsortivos teve algum efeito sobre o atraso da erupção. Eles observaram que pacientes que receberam tratamento prematuro com bisfosfonatos, têm maior risco de ter atraso na erupção (Malmgren et al. 2020; Taqi et al. 2021). É importante desenvolver futuros estudos em nossa coorte que permitam ampliar nossa amostra, para verificar a frequência de atraso na erupção em pacientes com OI, e de ser maior, realizar estudos para analisar o efeito do tratamento.

5.4. TRATAMENTO COM PAMIDRONATO DE SÓDIO E AGENESIA DENTÁRIA.

Nesse estudo, foi observada diferença significativa na frequência de agenesia dentária entre indivíduos com e sem OI. Em vista disso, se realizou a análise do impacto do tratamento na agenesia dentária.

A idade no início do tratamento não teve uma distribuição normal, a mediana observada foi de 11 anos (8-14). A duração do tratamento foi $5,7 \pm 3,35$ anos. Na análise da associação entre a frequência de agenesia dentária e o início do tratamento, não foi identificada diferença significativa ($p=0,906$). Foi realizada a análise dicotômica do início do tratamento (antes e após dois anos), também não evidenciando diferença significativa ($p=0,887$). Da mesma maneira, na análise da associação entre a frequência de agenesia dentária e a duração do tratamento também não foi observada diferença significativa ($p=0,567$).

Quando considerados juntos o início e a duração do tratamento, não foi encontrada diferença significativa (Teste Exato de Fisher $p=0,542$). Finalmente quando considerados o início de maneira dicotômica, e a duração do tratamento, se observou uma maior frequência no grupo que iniciou o tratamento antes dos dois anos e fez tratamento com pamidronato dissódico por mais de oito anos (57,1%), porém não houve diferença significativa entre os grupos (teste exato de Fisher $p=0,296$). Todas as tabelas de contingência podem ser observadas no Apêndice A.

Tabela 14 — Distribuição dos pacientes por tipo de OI e dados sobre o tratamento com pamidronato dissódico.

	OI tipo I	OI Tipo III	OI Tipo IV	Total
Idade de início do tratamento, anos	8 (5,5-10,5)	4 (0,0-7,25)	6 (3,5-9,0)	11 (8,0-14,0)
Duração do tratamento, anos	$5 \pm 2,79$	$6,31 \pm 3,85$	$5,22 \pm 2,86$	$5,7 \pm 3,35$
Número de pacientes de acordo com início do tratamento (em anos)				
PAM1 (0-2)	0	15	4	19
PAM2 (3-6)	3	8	10	21
PAM3(7-10)	4	4	9	17
PAM4(>10)	3	5	4	12
Número de pacientes de acordo com a duração do tratamento (anos)				
TT1(<4)	3	9	9	21
TT2(4-8)	5	10	12	27
TT3(>8)	2	13	6	21
Total	10	32	27	69

A idade na duração do tratamento é fornecida em valores de média e desvio padrão.

Durante os primeiros anos de vida, ocorre o desenvolvimento dos dentes permanentes. Por isso, o tratamento farmacológico com antirreabsortivos pode ter um efeito na formação dentária e resultar em agenesia dentária. Os trabalhos prévios desenvolvidos em humanos

apresentam resultados contrastantes, possivelmente devido à variação na metodologia. Taqi et al. (2021) avaliaram o efeito do pamidronato dissódico tanto na agenesia dentária quanto no atraso da erupção de dentes permanentes, dividindo sua amostra em dois grupos de indivíduos com OI que receberam tratamento: um grupo antes e outro depois dos 6 anos, baseando-se na idade de erupção do primeiro incisivo permanente. Como resultado, não observaram diferença significativa na presença de agenesia dentária entre o grupo que recebeu tratamento antes e depois dos 6 anos. Malmgren et al. (2020) foi a referência usada para dividir o grupo no atual estudo e, adicionalmente, compararam os resultados com pacientes que não receberam tratamento, além de indivíduos sem OI. Eles observaram que o tratamento prematuro, administrado antes dos dois anos, tinha uma influência na frequência de agenesia dentária em pacientes com OI.

Nossos resultados contrastam com os de Malmgren et al. (2020), pois não foi observado um efeito do tratamento com pamidronato sobre a agenesia dentária, mesmo após a realização de várias análises estatísticas. Além disso, enfrentamos a limitação da falta de pacientes com OI que não receberam tratamento com bisfosfonatos, já que o Serviço de Endocrinologia Pediátrica do HUB, é um centro de referência no tratamento de pacientes com OI e atende apenas pacientes com OI tipo I que apresentaram mais de 3 fraturas esporádicas durante o ano, ou com OI tipo III e IV, portanto, pacientes que não necessitam do tratamento geralmente não chegam a ser atendidos. Se sugere em um futuro realizar análises multicêntricas que permitam ampliar a amostra e incluir pacientes que não recebam tratamento.

Um estudo radiográfico retrospectivo apresenta várias limitações, como a dependência de registros anteriores que podem ser incompletos ou imprecisos, além da dificuldade em controlar fatores de confusão que podem influenciar os resultados. Para melhorar a qualidade e a comparabilidade dos dados em futuros estudos longitudinais, é essencial padronizar a tomada de radiografias, estabelecendo protocolos claros que garantam a consistência na obtenção e interpretação das imagens. Além disso, é necessário verificar no futuro as anomalias que não apresentaram diferença significativa durante as análises, considerando que nosso serviço de atenção odontológica continua acompanhando pacientes, possibilitando um aumento das amostras e, potencialmente, novas descobertas sobre essas condições. Mais estudos são necessários com um maior número de pacientes na coorte, incluindo aqueles que não receberam tratamento.

Os resultados deste estudo ampliaram o espectro genotípico da osteogênese imperfeita, integrando achados moleculares e clínicos para uma compreensão mais aprofundada das manifestações oro-dentais associadas à condição. Além disso, a pesquisa destaca a importância da avaliação odontológica no acompanhamento de pacientes com OI, contribuindo assim para a melhoria da qualidade de vida desses indivíduos.

6. CONCLUSÕES

Por meio do sequenciamento de exoma foram identificadas variantes causativas de OI em 12/14 pacientes analisados, com uma taxa de rendimento diagnóstico de 85%. Três dessas variantes não foram relatadas na literatura até a realização desse estudo.

A DGI foi identificada unicamente em pacientes com variantes em *COL1A1* e *COL1A2*. A ocorrência de DGI depende do tipo e localização da variante.

Foi observada presença de agenesia dentária tanto em pacientes com OI AD com variantes nos genes *COL1A1* e *COL1A2*, quanto em pacientes com OI AR com variantes nos genes *CRTAP* e *SERPINF1*. Não foram identificadas variantes causativas de agenesia dentária em nenhum dos pacientes analisados, o que sugere que a agenesia dentária é uma manifestação da OI.

A partir do estudo retrospectivo se observou que pacientes com fenótipos mais graves de OI têm maior frequência DGI e de agenesia dentária. Das anomalias dentárias analisadas, a agenesia dentária foi a única que teve uma frequência significativamente maior em pacientes com OI, comparados com indivíduos sem OI. É importante incluir a avaliação da agenesia de terceiros molares em pacientes com OI, já que é o dente mais ausente, seguido por segundos pré-molares.

Não se observou um efeito do tratamento com pamidronato dissódico no aumento da frequência de agenesia dentária em pacientes com OI. É necessário a realização de mais estudos com maior número de pacientes, que envolvam também pacientes que não receberam tratamento.

7. REFERÊNCIAS

- Al-Ani, A. H., Antoun, J. S., Thomson, W. M., Merriman, T. R., & Farella, M. (2017). Hypodontia: An Update on Its Etiology, Classification, and Clinical Management. *BioMed research international*, 2017, 9378325. <https://doi.org/10.1155/2017/9378325>
- Al-Mutairi, D. A., Jarragh, A. A., Alsabab, B. H., Wein, M. N., Mohammed, W., & Alkharafi, L. (2024). A homozygous *SP7/OSX* mutation causes osteogenesis and dentinogenesis imperfecta with craniofacial anomalies. *JBMR plus*, 8(5), ziae026. <https://doi.org/10.1093/jbmrpl/ziae026>
- Alanay, Y., Avaygan, H., Camacho, N., Utine, G. E., Boduroglu, K., Aktas, D., Alikasifoglu, M., Tuncbilek, E., Orhan, D., Bakar, F. T., Zabel, B., Superti-Furga, A., Bruckner-Tuderman, L., Curry, C. J., Pyott, S., Byers, P. H., Eyre, D. R., Baldridge, D., Lee, B., Merrill, A. E., ... Krakow, D. (2010). Mutations in the gene encoding the RER protein FKBP65 cause autosomal-recessive osteogenesis imperfecta. *American journal of human genetics*, 86(4), 551–559. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2010.02.022>
- Andersson, K., Dahllöf, G., Lindahl, K., Kindmark, A., Grigelioniene, G., Åström, E., & Malmgren, B. (2017). Mutations in *COL1A1* and *COL1A2* and dental aberrations in children and adolescents with osteogenesis imperfecta - A retrospective cohort study. *PLoS ONE*, 12(5), 1–16. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176466>
- Andersson, K., Malmgren, B., Åström, E., Nordgren, A., Taylan, F., & Dahllöf, G. (2020). Mutations in *COL1A1/A2* and *CREB3L1* are associated with oligodontia in osteogenesis imperfecta. *Orphanet journal of rare diseases*, 15(1), 80. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01361-4>
- Aslam, K., Jabeen, S., Jafri, S. S., Saeed, A., & Anjum, I. (2020). *The molecular genetics of selective tooth agenesis*. 2023–2027.
- Åström, E., & Söderhäll, S. (2002). Beneficial effect of long term intravenous bisphosphonate treatment of osteogenesis imperfecta. *Archives of Disease in Childhood*, 86(5), 356–364. <https://doi.org/10.1136/adc.86.5.356>
- Bala, M. M., & Bala, K. A. (2021). Severe cases of osteogenesis imperfecta type VIII due to a homozygous mutation in *P3H1* (*LEPRE1*) and review of the literature. *Advances in clinical and experimental medicine : official organ Wroclaw Medical University*, 30(12), 1233–1238. <https://doi.org/10.17219/acem/141367>
- Balic, A., & Thesleff, I. (2015). Tissue Interactions Regulating Tooth Development and Renewal. *Current topics in developmental biology*, 115, 157–186. <https://doi.org/10.1016/bs.ctdb.2015.07.006>
- Banerjee, I., Shortland, G. J., Evans, W. D., & Gregory, J. W. (2002). Osteogenesis imperfecta and intravenous pamidronate. *Archives of Disease in Childhood*, 87(6), 562 LP – 563. <https://doi.org/10.1136/adc.87.6.562-a>
- Bardai, G., Moffatt, P., Glorieux, F. H., & Rauch, F. (2016). DNA sequence analysis in 598 individuals with a clinical diagnosis of osteogenesis imperfecta: diagnostic yield and mutation spectrum. *Osteoporosis International*, 27(12), 3607–3613. <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3709-1>
- Barnes, A. M., Chang, W., Morello, R., Cabral, W. A., Weis, M., Eyre, D. R., Leikin, S., Makareeva, E., Kuznetsova, N., Uveges, T. E., Ashok, A., Flor, A. W., Mulvihill, J. J., Wilson, P. L., Sundaram, U. T., Lee, B., & Marini, J. C. (2006). Deficiency of cartilage-associated protein in recessive lethal osteogenesis imperfecta. *The New England journal of medicine*, 355(26), 2757–2764. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa063804>
- Barron, M. J., McDonnell, S. T., Mackie, I., & Dixon, M. J. (2008). *Hereditary dentine disorders : dentinogenesis imperfecta and dentine dysplasia*. 10, 1–10. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-3-31>

- Becker, J., Semler, O., Gilissen, C., Li, Y., Bolz, H. J., Giunta, C., Bergmann, C., Rohrbach, M., Koerber, F., Zimmermann, K., de Vries, P., Wirth, B., Schoenau, E., Wollnik, B., Veltman, J. A., Hoischen, A., & Netzer, C. (2011). Exome sequencing identifies truncating mutations in human SERPINF1 in autosomal-recessive osteogenesis imperfecta. *American journal of human genetics*, 88(3), 362–371. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2011.01.015>
- Becktor, K. B., Bangstrup, M. I., Rølling, S., & Kjær, I. (2002). Unilateral primary or secondary retention of permanent teeth, and dental malformations. *European Journal of Orthodontics*, 24(2), 205–214. <https://doi.org/10.1093/ejo/24.2.205>
- Bei M. Molecular genetics of tooth development. *Curr Opin Genet Dev*. 2009 Oct;19(5):504-10. doi: 10.1016/j.gde.2009.09.002. Epub 2009 Oct 28. PMID: 19875280; PMCID: PMC2789315.
- Ben-Bassat, Y., & Brin, I. (2003). Skeletodental patterns in patients with multiple congenitally missing teeth. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 124(5), 521–525. [https://doi.org/10.1067/S0889-5406\(03\)00620-6](https://doi.org/10.1067/S0889-5406(03)00620-6)
- Bhatt, R. N., Hibbert, S. A., & Munns, C. F. (2014). The use of bisphosphonates in children : review of the literature and guidelines for dental management. *Australian Dental Journal*, 59, 9–19. <https://doi.org/10.1111/adj.12140>
- Bhuvanesarwarri, J., & Chandrasekaran, S. C. (2018). Failure of Eruption of Permanent Tooth. In *International journal of applied & basic medical research* (Vol. 8, Issue 3, pp. 196–198). https://doi.org/10.4103/ijabmr.IJABMR_366_17
- Biggin, A., & Munns, C. F. (2014). Osteogenesis imperfecta: Diagnosis and treatment. *Current Osteoporosis Reports*, 12(3), 279–288. <https://doi.org/10.1007/s11914-014-0225-0>
- Biggin, A., & Munns, C. F. (2017). *Long-Term Bisphosphonate Therapy in Osteogenesis Imperfecta*. 15, 412–418. <https://doi.org/10.1007/s11914-017-0401-0>
- Bj, P., Ma, V. H., Fpgm, V. D. L., & Am, K. (2004). *A meta-analysis of the prevalence of dental agenesis of permanent teeth*. 217–226.
- Bondemark, L., & Tsiopa, J. (2007). Prevalence of ectopic eruption, impaction, retention and agenesis of the permanent second molar. *Angle Orthodontist*, 77(5), 773–778. <https://doi.org/10.2319/072506-306.1>
- Bredy, E., Erbring, C., & Hübenthal, B. (1991). [The incidence of hypodontia with the presence and absence of wisdom teeth]. *Deutsche Zahn-, Mund-, und Kieferheilkunde mit Zentralblatt*, 79(5), 357–363.
- Bregou Bourgeois, A., Aubry-Rozier, B., Bonafé, L., Laurent-Applegate, L., Pioletti, D. P., & Zambelli, P. Y. (2016). Osteogenesis imperfecta: from diagnosis and multidisciplinary treatment to future perspectives. *Swiss Medical Weekly*, 146(June), w14322. <https://doi.org/10.4414/smw.2016.14322>
- Brizola, E., Bauer, M., & Souza, B. De. (2017). *Características clínicas e padrão de fraturas no momento do diagnóstico de osteogênese imperfeita em crianças Clinical features and pattern of fractures at the time of diagnosis of osteogenesis imperfecta in children*.
- Cabral, W. A., Chang, W., Barnes, A. M., Weis, M., Scott, M. A., Leikin, S., Makareeva, E., Kuznetsova, N. V., Rosenbaum, K. N., Tiffit, C. J., Bulas, D. I., Kozma, C., Smith, P. A., Eyre, D. R., & Marini, J. C. (2007). Prolyl 3-hydroxylase 1 deficiency causes a recessive metabolic bone disorder resembling lethal/severe osteogenesis imperfecta. *Nature genetics*, 39(3), 359–365. <https://doi.org/10.1038/ng1968>
- Cabral, W. A., Ishikawa, M., Garten, M., Makareeva, E. N., Sargent, B. M., Weis, M., Barnes, A. M., Webb, E. A., Shaw, N. J., Ala-Kokko, L., Lacbawan, F. L., Högler, W., Leikin, S., Blank, P. S., Zimmerberg, J., Eyre, D. R., Yamada, Y., & Marini, J. C. (2016). Absence of the ER Cation Channel TMEM38B/TRIC-B Disrupts Intracellular Calcium Homeostasis and Dysregulates Collagen Synthesis in Recessive Osteogenesis Imperfecta. *PLoS genetics*, 12(7), e1006156. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006156>

- Capitani, M., & Sallese, M. (2009). The KDEL receptor: new functions for an old protein. *FEBS letters*, 583(23), 3863–3871. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2009.10.053>
- Carneiro, I. P. M. (2019) Avaliação clínica e genética da ocorrência de agenesia dentária em pacientes com osteogênese imperfeita. [Dissertação Mestrado em Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília] Repositorio institucional da UnB. <http://repositorio.unb.br/jspui/handle/10482/38275>
- Castilho, Nicodemo, Bazzarella, Moraes. (1990) Prevalência de anodontia entre estudantes do 22 grau da cidade de são josé dos campos - correlação dessa anomalia entre terceiros molares e outros órgão denfários. *Rev. Odont. UNESP, São Paulo*, v. 19, p. 269–276.
- Celikoglu, M., Kazanci, F., Miloglu, O., Oztek, O., Kamak, H., & Ceylan, I. (2010). Frequency and characteristics of tooth agenesis among an orthodontic patient population. *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal*, 15(5), 3–7. <https://doi.org/10.4317/medoral.15.e797>
- Charnas, L. R., & Marini, J. C. (1993). Communicating hydrocephalus, basilar invagination, and other neurologic features in osteogenesis imperfecta. *Neurology*, 43(12), 2603–2608. <https://doi.org/10.1212/wnl.43.12.2603>
- Chetty, M., Roberts, T. S., Stephen, L., & Beighton, P. (2017). Craniofacial manifestations in osteogenesis imperfecta type III in South Africa. *Nature Publishing Group, September*, 1–5. <https://doi.org/10.1038/bdjopen.2017.21>
- Chetty, M., Roomaney, I. A., & Beighton, P. (2021a). Taurodontism in dental genetics. *BDJ Open*, 7(1), 1–6. <https://doi.org/10.1038/s41405-021-00081-6>
- Chetty, M., Roomaney, I. A., & Beighton, P. (2021b). The evolution of the nosology of osteogenesis imperfecta. *Clinical Genetics*, 99(1), 42–52. <https://doi.org/10.1111/cge.13846>
- Chhabra, N., Goswami, M., & Chhabra, A. (2014). *Genetic basis of dental agenesis - molecular genetics patterning clinical dentistry*. 19(2), 112–119. <https://doi.org/10.4317/medoral.19158>
- Cho TJ, Lee KE, Lee SK, Song SJ, Kim KJ, Jeon D, Lee G, Kim HN, Lee HR, Eom HH, Lee ZH, Kim OH, Park WY, Park SS, Ikegawa S, Yoo WJ, Choi IH, Kim JW. A single recurrent mutation in the 5'-UTR of IFITM5 causes osteogenesis imperfecta type V. *Am J Hum Genet*. 2012 Aug 10;91(2):343-8. doi: 10.1016/j.ajhg.2012.06.005. Epub 2012 Aug 2. PMID: 22863190; PMCID: PMC3415533.
- Cobourne, M. T. (2007). Familial human hypodontia - Is it all in the genes? *British Dental Journal*, 203(4), 203–208. <https://doi.org/10.1038/bdj.2007.732>
- Christiansen, H. E., Schwarze, U., Pyott, S. M., AlSwaid, A., Al Balwi, M., Alrasheed, S., Pepin, M. G., Weis, M. A., Eyre, D. R., & Byers, P. H. (2010). Homozygosity for a missense mutation in SERPINH1, which encodes the collagen chaperone protein HSP47, results in severe recessive osteogenesis imperfecta. *American journal of human genetics*, 86(3), 389–398. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2010.01.034>
- da Silva Menezes CG, Sartoretto SC, Louro RS, de Moraes JB, Moraschini V. Prevalence of Impacted Teeth: A Radiographical Retrospective Rio de Janeiro Population-Based Study. *J Maxillofac Oral Surg*. 2024 Feb;23(1):75-80. doi: 10.1007/s12663-023-02021-3. Epub 2023 Oct 5. PMID: 38312968; PMCID: PMC10830944.
- Diener, S., Bayer, S., Sabrautzki, S., Wieland, T., Mentrup, B., Przemeck, G. K., Rathkolb, B., Graf, E., Hans, W., Fuchs, H., Horsch, M., Schwarzmayr, T., Wolf, E., Klopocki, E., Jakob, F., Strom, T. M., Hrabě de Angelis, M., & Lorenz-Depiereux, B. (2016). Exome sequencing identifies a nonsense mutation in Fam46a associated with bone abnormalities in a new mouse model for skeletal dysplasia. *Mammalian genome: official journal of the International Mammalian Genome Society*, 27(3-4), 111–121. <https://doi.org/10.1007/s00335-016-9619-x>
- De Coster, P. J., Marks, L. A., Martens, L. C., & Huyseune, A. (2009). Dental agenesis: genetic and clinical perspectives. *Journal of oral pathology & medicine: official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*, 38(1), 1–17. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2008.00699.x>

- Decaup, P.-H., Couture, C., Colin, M., & Garot, E. (2021). Prevalence of taurodontism: meta-analysis in recent humans and evolutionary perspectives. *Homo : Internationale Zeitschrift Fur Die Vergleichende Forschung Am Menschen*. <https://doi.org/10.1127/homo/2021/1447>
- Deguchi, M., Tsuji, S., Katsura, D., Kasahara, K., Kimura, F., & Murakami, T. (2021). Current overview of osteogenesis imperfecta. *Medicina (Lithuania)*, 57(5). <https://doi.org/10.3390/medicina57050464>
- Delbarre, M., Rey, T., Tarabeux, J., Stoetzel, C., Prasad, M., Laugel-haushalter, V., Kawczynski, M., & Muller, J. (2019). *Chapter 36 Protocol GenoDENT : Implementation of a New NGS Panel for Molecular Diagnosis of Genetic Disorders with Oro dental* (Vol. 1922).
- Doyard, M., Bacrot, S., Huber, C., Di Rocco, M., Goldenberg, A., Aglan, M. S., Brunelle, P., Temtamy, S., Michot, C., Otaify, G. A., Haudry, C., Castanet, M., Leroux, J., Bonnefont, J. P., Munnich, A., Baujat, G., Lapunzina, P., Monnot, S., Ruiz-Perez, V. L., & Cormier-Daire, V. (2018). FAM46A mutations are responsible for autosomal recessive osteogenesis imperfecta. *Journal of medical genetics*, 55(4), 278–284. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2017-104999>
- Dubail, J., Brunelle, P., Baujat, G., Huber, C., Doyard, M., Michot, C., Chavassieux, P., Khairouni, A., Topouchian, V., Monnot, S., Koumakis, E., & Cormier-Daire, V. (2020). Homozygous Loss-of-Function Mutations in CCDC134 Are Responsible for a Severe Form of Osteogenesis Imperfecta. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 35(8), 1470–1480. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4011>
- Duran, I., Nevarez, L., Sarukhanov, A., Wu, S., Lee, K., Krejci, P., Weis, M., Eyre, D., Krakow, D., & Cohn, D. H. (2015). HSP47 and FKBP65 cooperate in the synthesis of type I procollagen. *Human molecular genetics*, 24(7), 1918–1928. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddu608>
- Dure-molla, M. D. La, Friedlander, L., Fournier, B. P., Cristina, M., Ana, M., Acevedo, C., Hennekam, R. C., Garrec, P., Toupenay, S., Vi-fane, B., & Felizardo, R. (2020a). *Elements of morphology : Standard terminology for the teeth and classifying genetic dental disorders. May 2019*, 1913–1981. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61316>
- Dure-molla, M. D. La, Friedlander, L., Fournier, B. P., Cristina, M., Ana, M., Acevedo, C., Hennekam, R. C., Garrec, P., Toupenay, S., Vi-fane, B., & Felizardo, R. (2020b). *Elements of morphology : Standard terminology for the teeth and classifying genetic dental disorders. May 2019*, 1913–1981. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61316>
- Dwan, K., Ca, P., Rd, S., & Basel, D. (2016). Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta (Review). *The Cochrane Library*, 7, 1–49. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005088.pub4.www.cochranelibrary.com>
- Efthymiou, S., Herman, I., Rahman, F., Anwar, N., Maroofian, R., Yip, J., Mitani, T., Calame, D. G., Hunter, J. V., Sutton, V. R., Yilmaz Gulec, E., Duan, R., Fatih, J. M., Marafi, D., Pehlivan, D., Jhangiani, S. N., Gibbs, R. A., Posey, J. E., SYNAPS Study Group, Maqbool, S., ... Houlden, H. (2021). Two novel bi-allelic KDELR2 missense variants cause osteogenesis imperfecta with neurodevelopmental features. *American journal of medical genetics. Part A*, 185(7), 2241–2249. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62221>
- Evin, F., Atik, T., Onay, H., Goksen, D., Darcan, S., Cogulu, O., & Ozen, S. (2024). Effectiveness of whole exome sequencing analyses in the molecular diagnosis of osteogenesis imperfecta. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPem*, 37(8), 693–700. <https://doi.org/10.1515/jpem-2024-0058>
- Farber, C. R., Reich, A., Barnes, A. M., Becerra, P., Rauch, F., Cabral, W. A., Bae, A., Quinlan, A., Glorieux, F. H., Clemens, T. L., & Marini, J. C. (2014). A novel IFITM5 mutation in severe atypical osteogenesis imperfecta type VI impairs osteoblast production of pigment epithelium-derived factor. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 29(6), 1402–1411. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2173>
- Folkestad, L. (2018). Mortality and morbidity in patients with osteogenesis imperfecta in Denmark. *Danish Medical Journal*, 65(4), 1–51.

- Folkestad, L., Hald, J. D., Ersbøll, A. K., Gram, J., Hermann, A. P., Langdahl, B., Abrahamsen, B., & Brixen, K. (2017). Fracture Rates and Fracture Sites in Patients With Osteogenesis Imperfecta: A Nationwide Register-Based Cohort Study. *Journal of Bone and Mineral Research*, 32(1), 125–134. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2920>
- Forlino, A., Cabral, W. A., Barnes, A. M., & Marini, J. C. (2011). New perspectives on osteogenesis imperfecta. *Nature Reviews Endocrinology*, 7(9), 540–557. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.81>
- Fournier, B. P., Bruneau, M. H., Toupenay, S., Kerner, S., Berdal, A., Coudert, A. E., & Dure-molla, M. D. La. (2018). *Patterns of Dental Agenesis Highlight the Nature of the Causative Mutated Genes*. <https://doi.org/10.1177/0022034518777460>
- Garbes L, Kim K, Rieß A, Hoyer-Kuhn H, Beleggia F, Bevot A, Kim MJ, Huh YH, Kweon HS, Savarirayan R, Amor D, Kakadia PM, Lindig T, Kagan KO, Becker J, Boyadjiev SA, Wollnik B, Semler O, Bohlander SK, Kim J, Netzer C. Mutations in SEC24D, encoding a component of the COPII machinery, cause a syndromic form of osteogenesis imperfecta. *Am J Hum Genet*. 2015 Mar 5;96(3):432-9. doi: 10.1016/j.ajhg.2015.01.002. Epub 2015 Feb 12. PMID: 25683121; PMCID: PMC4375534.
- Gewartowska, O., Aranaz-Novaliches, G., Krawczyk, P. S., Mroczek, S., Kusio-Kobińska, M., Tarkowski, B., Spoutil, F., Benada, O., Kofroňová, O., Szwedziak, P., Cysewski, D., Gruchota, J., Szpila, M., Chlebowski, A., Sedlacek, R., Prochazka, J., & Dziembowski, A. (2021). Cytoplasmic polyadenylation by TENT5A is required for proper bone formation. *Cell reports*, 35(3), 109015. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109015>
- Giraud, F., & Meunier, P. J. (2002). Effect of cyclical intravenous pamidronate therapy in children with osteogenesis imperfecta. Open-label study in seven patients. *Joint Bone Spine*, 69(5), 486–490. [https://doi.org/10.1016/S1297-319X\(02\)00434-7](https://doi.org/10.1016/S1297-319X(02)00434-7)
- Gkantidis, N., Katib, H., Oeschger, E., Karamolegkou, M., Topouzelis, N., & Kanavakis, G. (2017). Archives of Oral Biology Patterns of non-syndromic permanent tooth agenesis in a large orthodontic population. *Archives of Oral Biology*, 79, 42–47. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2017.02.020>
- Glorieux, F. H., Ward, L. M., Rauch, F., Lalic, J., Roughley, P. J., & Travers, R. (2002). Osteogenesis Imperfecta Type VI: A Form of Brittle Bone Disease with a Mineralization Defect*. *Journal of Bone and Mineral Research*, 17(1), 30–38. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2002.17.1.30>
- Glorieux, F. H. (1998). Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *Genetics*, 947–952.
- Glorieux, F. H., Rauch, F., Plotkin, H., Ward, L., Travers, R., Roughley, P., Lalic, L., Glorieux, D. F., Fassier, F., & Bishop, N. J. (2000). Type V osteogenesis imperfecta: A new form of brittle bone disease. *Journal of Bone and Mineral Research*, 15(9), 1650–1658. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2000.15.9.1650>
- Gioia R, Panaroni C, Besio R, Palladini G, Merlini G, Giansanti V, Scovassi IA, Villani S, Villa I, Villa A, Vezzoni P, Tenni R, Rossi A, Marini JC, Forlino A. Impaired osteoblastogenesis in a murine model of dominant osteogenesis imperfecta: a new target for osteogenesis imperfecta pharmacological therapy. *Stem Cells*. 2012 Jul;30(7):1465-76. doi: 10.1002/stem.1107. PMID: 22511244; PMCID: PMC3459187.
- Gomes, R. R. (2016). *Agnesia dentária: avaliação clínica e molecular Agnesia dentária: avaliação clínica e molecular*. Repositorio UnB.
- Gomes, R. R., Habckost, C. D., Junqueira, L. G., Leite, A. F., Figueiredo, P. T., Paula, L. M., & Acevedo, A. C. (2012). Taurodontism in Brazilian patients with tooth agenesis and first and second-degree relatives: A case-control study. *Archives of Oral Biology*, 57(8), 1062–1069. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2012.04.006>

- Gomes RR, Fonseca JAC, Paula LM, Acevedo AC, Mestrinho HD. Dental anomalies in primary dentition and their corresponding permanent teeth. *Clin Oral Investig*. 2014 May;18(4):1361-1367. doi: 10.1007/s00784-013-1100-6. Epub 2013 Sep 5. PMID: 24005758.
- González-Allo, A., Campoy, M. D., Moreira, J., Ustrell, J., & Pinho, T. (2012). Tooth agenesis in a Portuguese population. *International orthodontics*, 10(2), 198–210. <https://doi.org/10.1016/j.ortho.2012.03.001>
- Grover, P. S., & Lorton, L. (1985). The incidence of unerupted permanent teeth and related clinical cases. *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology*, 59(4), 420–425. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(85\)90070-2](https://doi.org/10.1016/0030-4220(85)90070-2)
- Gungora, A. Y., & Turkkahraman, H. (2013). Effects of severity and location of nonsyndromic hypodontia on craniofacial morphology. *Angle Orthodontist*, 83(4), 584–590. <https://doi.org/10.2319/091012-722.1>
- Hald, J. D., Folkestad, L., Swan, C. Z., Wanscher, J., Schmidt, M., Gjørup, H., Haubek, D., & Leonhard, C. (2018). *Osteogenesis imperfecta and the teeth, eyes, and ears — a study of non-skeletal phenotypes in adults*. 2781–2789.
- Hanisch, M., Hanisch, L., Kleinheinz, J., & Jung, S. (2018). Primary failure of eruption (PFE): A systematic review. *Head and Face Medicine*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/s13005-018-0163-7>
- Harrington, J., Sochett, E., & Howard, A. (2014). Update on the Evaluation and Treatment of Osteogenesis Imperfecta. *Pediatric Clinics of North America*, 61(6), 1243–1257. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2014.08.010>
- Haskova, J. E., Gill, D. S., Tredwin, C. J., & Naini, F. B. (2009). *Taurodontism – A Review. Figure 1*.
- Hasyiqin, N., Dewi, Y., Zainuddin, Z., & Lestari, W. (2018). A review on non-syndromic tooth agenesis associated with PAX9 mutations. *Japanese Dental Science Review*, 54(1), 30–36. <https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2017.08.001>
- Hawkins Carranza, F., Jódar Gimeno, E., & Martínez Díaz-Guerra, G. (2000). Bases moleculares del mecanismo de acción de los bisfosfonatos. *Revista Española de Enfermedades Metabólicas Óseas*, 9(5), 169–171.
- Hennedige, A. A., Jayasinghe, J., Khajeh, J., & Macfarlane, T. V. (2013). Systematic Review on the Incidence of Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaw in Children Diagnosed with Osteogenesis Imperfecta. *Journal of Oral and Maxillofacial Research*, 4(4), 1–10. <https://doi.org/10.5037/jomr.2013.4401>
- Higashihori, N., Takada, J. ichi, Katayanagi, M., Takahashi, Y., & Moriyama, K. (2018). Frequency of missing teeth and reduction of mesiodistal tooth width in Japanese patients with tooth agenesis. *Progress in Orthodontics*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s40510-018-0222-4>
- Homan EP, Rauch F, Grafe I, Lietman C, Doll JA, Dawson B, Bertin T, Napierala D, Morello R, Gibbs R, White L, Miki R, Cohn DH, Crawford S, Travers R, Glorieux FH, Lee B. Mutations in SERPINF1 cause osteogenesis imperfecta type VI. *J Bone Miner Res*. 2011 Dec;26(12):2798-803. doi: 10.1002/jbmr.487. PMID: 21826736; PMCID: PMC3214246.
- Hoyer-Kuhn, H., Netzer, C., & Semler, O. (2015). Osteogenesis imperfecta: pathophysiology and treatment. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 165(13–14), 278–284. <https://doi.org/10.1007/s10354-015-0361-x>
- Hu J, Lin X, Gao P, Zhang Q, Zhou B, Wang O, Jiang Y, Xia W, Xing X, Li M. Genotypic and Phenotypic Spectrum and Pathogenesis of WNT1 Variants in a Large Cohort of Patients With OI/Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023 Jun 16;108(7):1776-1786. doi: 10.1210/clinem/dgac752. PMID: 36595228; PMCID: PMC10271228.
- Huang, J., Shi, T., Ma, T., Zhang, Y., Ma, X., Lu, Y., Song, Q., Liu, W., Ma, D., & Qiu, X. (2008). CCDC134, a novel secretory protein, inhibits activation of ERK and JNK, but not p38 MAPK.

- Cellular and molecular life sciences : CMLS, 65(2), 338–349. <https://doi.org/10.1007/s00018-007-7448-5>
- Idolazzi, L., Fassio, A., Viapiana, O., Rossini, M., Adami, G., Bertoldo, F., Antoniazzi, F., & Gatti, D. (2017). Treatment with neridronate in children and adolescents with osteogenesis imperfecta : Data from open-label , not controlled , three-year Italian study. *Bone*, 103, 144–149. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2017.07.004>
- Jabbour, Z., Al-Khateeb, A., Eimar, H., Retrouvey, J. M., Rizkallah, J., Glorieux, F. H., Rauch, F., & Tamimi, F. (2018). Genotype and malocclusion in patients with osteogenesis imperfecta. *Orthodontics & craniofacial research*, 21(2), 71–77. <https://doi.org/10.1111/ocr.12218>
- Jaspers, M. T., & Witkop, C. J. (1980). Taurodontism, an isolated trait associated with syndromes and X-chromosomal aneuploidy. *American Journal of Human Genetics*, 32(3), 396–413.
- Jonsson, L., Magnusson, T. E., Thordarson, A., Jonsson, T., Geller, F., Feenstra, B., Melbye, M., Nohr, E. A., Vucic, S., Dharmo, B., Rivadeneira, F., Ongkosuwito, E. M., Wolvius, E. B., Leslie, E. J., Marazita, M. L., Howe, B. J., Moreno Uribe, L. M., Alonso, I., Santos, M., ... Stefansson, K. (2018). Rare and Common Variants Conferring Risk of Tooth Agenesis. *Journal of Dental Research*, 97(5), 515–522. <https://doi.org/10.1177/0022034517750109>
- Jorgenson, R. J. (1982). *The Conditions Manifesting Tau rodont ism*. 442, 435–442.
- Kamoun-Goldrat, A., Ginisty, D., & Le Merrer, M. (2008). Effects of bisphosphonates on tooth eruption in children with osteogenesis imperfecta. *European Journal of Oral Sciences*, 116(3), 195–198. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.2008.00529.x>
- Kantaputra, P. N., Kaewgahya, M., Hatsadaloi, A., Vogel, P., Kawasaki, K., Ohazama, A., & Ketudat Cairns, J. R. (2015). GREMLIN 2 mutations and dental anomalies. *Journal of Dental Research*, 94(12), 1646–1652. <https://doi.org/10.1177/0022034515608168>
- Kantaputra, P. N., Dejkhamron, P., Intachai, W., Ngamphiw, C., Ketudat Cairns, J. R., Kawasaki, K., Ohazama, A., Olsen, B., Tongsima, S., & Angkurawaranon, S. (2021). A novel P3H1 mutation is associated with osteogenesis imperfecta type VIII and dental anomalies. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, 132(6), e198–e207. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2021.01.023>
- Kapadia, H., Mues, G., & D'Souza, R. (2007). Genes affecting tooth morphogenesis. *Orthod Craniofacial Res*, 10, 105–113.
- Karamifar, H., Ilkhanipoor, H., Ajami, G., Karamizadeh, Z., Amirhakimi, G., & Shakiba, A. M. (2013). Cardiovascular involvement in children with osteogenesis imperfecta. *Iranian Journal of Pediatrics*, 23(5), 513–518.
- Kessler, E., Takahara, K., Biniaminov, L., Brusel, M., & Greenspan, D. S. (1996). Bone morphogenetic protein-1: the type I procollagen C-proteinase. *Science (New York, N.Y.)*, 271(5247), 360–362. <https://doi.org/10.1126/science.271.5247.360>
- Khalaf, K., Miskelly, J., Voge, E., & Macfarlane, T. V. (2014). Prevalence of hypodontia and associated factors: a systematic review and meta-analysis. *Journal of orthodontics*, 41(4), 299–316. <https://doi.org/10.1179/1465313314Y.0000000116>
- Kim JM, Yang YS, Park KH, Oh H, Greenblatt MB, Shim JH. The ERK MAPK Pathway Is Essential for Skeletal Development and Homeostasis. *Int J Mol Sci*. 2019 Apr 12;20(8):1803. doi: 10.3390/ijms20081803. PMID: 31013682; PMCID: PMC6514701.
- Kirac, D., Eraydin, F., Avcilar, T., Ulucan, K., Özdemir, F., Guney, A. I., Kaspar, E., Keshi, E., & Isbir, T. (2016). Effects of PAX9 and MSX1 gene variants to hypodontia, tooth size and the type of congenitally missing teeth. *Cellular and Molecular Biology*, 62(13), 78–84. <https://doi.org/10.14715/cmb/2016.62.13.14>
- Kodama, Y., Meiri, S., Asada, T., Matsuyama, M., Makino, S., Iwai, M., Yamaguchi, M., & Moritake, H. (2023). Novel splice site variant of TMEM38B in osteogenesis imperfecta type XIV. *Human genome variation*, 10(1), 25. <https://doi.org/10.1038/s41439-023-00252-x>

- Kondo, S., Murakami, T., Tatsumi, K., Ogata, M., Kanemoto, S., Otori, K., Iseki, K., Wanaka, A., & Imaizumi, K. (2005). OASIS, a CREB/ATF-family member, modulates UPR signalling in astrocytes. *Nature cell biology*, 7(2), 186–194. <https://doi.org/10.1038/ncb1213>
- Lal, M., & Caplan, M. (2011). Regulated intramembrane proteolysis: signaling pathways and biological functions. *Physiology (Bethesda, Md.)*, 26(1), 34–44. <https://doi.org/10.1152/physiol.00028.2010>
- Lapunzina P, Aglan M, Temtamy S, Caparrós-Martín JA, Valencia M, Letón R, Martínez-Glez V, Elhossini R, Amr K, Vilaboa N, Ruiz-Perez VL. Identification of a frameshift mutation in Osterix in a patient with recessive osteogenesis imperfecta. *Am J Hum Genet*. 2010 Jul 9;87(1):110-4. doi: 10.1016/j.ajhg.2010.05.016. Epub 2010 Jun 24. PMID: 20579626; PMCID: PMC2896769.
- Larmour, C. J., Mossey, P. A., Thind, B. S., Forgie, A. H., & Stirrups, D. R. (2005). Hypodontia--a retrospective review of prevalence and etiology. Part I. *Quintessence International (Berlin, Germany : 1985)*, 36(4), 263–270.
- Lee, Y. S., Low, S. L., Lim, L. A., & Loke, K. Y. (2001). Cyclic pamidronate infusion improves bone mineralisation and reduces fracture incidence in osteogenesis imperfecta. *European Journal of Pediatrics*, 160(11), 641–644. <https://doi.org/10.1007/s004310100844>
- Levin, L. S., Brady, J. M., & Melnick, M. (1980). Scanning electron microscopy of teeth in dominant osteogenesis imperfecta: support for genetic heterogeneity. *American journal of medical genetics*, 5(2), 189–199. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320050213>
- Li, L., Zhao, D., Zheng, W., Wang, O., Jiang, Y., Xia, W., Xing, X., & Li, M. (2019). A novel missense mutation in P4HB causes mild osteogenesis imperfecta. *Bioscience reports*, 39(4), BSR20182118. <https://doi.org/10.1042/BSR20182118>
- Lindahl, K., Åström, E., Rubin, C. J., Grigelioniene, G., Malmgren, B., Ljunggren, Ö., & Kindmark, A. (2015). Genetic epidemiology, prevalence, and genotype-phenotype correlations in the Swedish population with osteogenesis imperfecta. *European Journal of Human Genetics*, 23(8), 1042–1050. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2015.81>
- Lygidakis, N. A., Smith, R., & Oulis, C. J. (1996). Scanning electron microscopy of teeth in osteogenesis imperfecta type I. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, 81(5), 567–572. [https://doi.org/10.1016/s1079-2104\(96\)80048-5](https://doi.org/10.1016/s1079-2104(96)80048-5)
- Lubinsky M, Kantaputra PN. Syndromes with supernumerary teeth. *Am J Med Genet A*. 2016 Oct;170(10):2611-6. doi: 10.1002/ajmg.a.37763. Epub 2016 Jun 2. PMID: 27250821.
- Luo, E., Liu, H., Zhao, Q., Shi, B., & Chen, Q. (2019). Malocclusion traits and Oral Health-Related Quality of Life in children with Osteogenesis Imperfecta. *International Journal of Oral Science*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41368-018-0041-y>
- Machol, K., Hadley, T. D., Schmidt, J., Cuthbertson, D., Traboulsi, H., Silva, R. C., Citron, C., Khan, S., Citron, K., Carter, E., Brookler, K., Shapiro, J. R., Steiner, R. D., Byers, P. H., Glorieux, F. H., Durigova, M., Smith, P., Bober, M. B., Sutton, V. R., ... Raggio, C. (2020). Hearing loss in individuals with osteogenesis imperfecta in North America: Results from a multicenter study. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 182(4), 697–704. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61464>
- Magnusson C, Kjellberg H. Impaction and retention of second molars: diagnosis, treatment and outcome. A retrospective follow-up study. *Angle Orthod*. 2009 May;79(3):422-7. doi: 10.2319/021908-97.1. PMID: 19413377.
- Malmgren, B., & Norgren, S. (2002). Dental aberrations in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *Acta Odontologica Scandinavica*, 60(2), 65–71. <https://doi.org/10.1080/000163502753509446>
- Malmgren, B., Åström, E., & Söderhäll, S. (2008). No osteonecrosis in jaws of young patients with osteogenesis imperfecta treated with bisphosphonates. *Journal of Oral Pathology & Medicine : Official Publication of the International Association of Oral Pathologists and the American*

- Academy of Oral Pathology*, 37(4), 196–200. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2007.00607.x>
- Malmgren, B., Andersson, K., Lindahl, K., Kindmark, A., Grigelioniene, G., Zachariadis, V., Dahllöf, G., & Åström, E. (2017). Tooth agenesis in osteogenesis imperfecta related to mutations in the collagen type I genes. *Oral diseases*, 23(1), 42–49. <https://doi.org/10.1111/odi.12568>
- Malmgren, B., Tsilingaridis, G., Monsef-Johansson, N., Qahtani, Z. H. A., Dahllöf, G., & Åström, E. (2020). Bisphosphonate Therapy and Tooth Development in Children and Adolescents with Osteogenesis Imperfecta. *Calcified tissue international*, 107(2), 143–150. <https://doi.org/10.1007/s00223-020-00707-1>
- Malmgren, B., Thesleff, I., Dahllöf, G., Åström, E., & Tsilingaridis, G. (2021). Abnormalities in Tooth Formation after Early Bisphosphonate Treatment in Children with Osteogenesis Imperfecta. *Calcified tissue international*, 109(2), 121–131. <https://doi.org/10.1007/s00223-021-00835-2>
- Man, P., & Keith, B. A. (1913). Problems relating to the Teeth of the Earlier Forms of 104 Keith : Teeth of Earlier Formns of Prehistoric Man. *Proc Roy Soc Med*, 6, 103–124.
- Marçal, F. F., Ribeiro, E. M., Costa, F. W. G., Fonteles, C. S. R., Teles, G. S., de Barros Silva, P. G., Chaves Junior, C. M., & Ribeiro, T. R. (2019). Dental alterations on panoramic radiographs of patients with osteogenesis imperfecta in relation to clinical diagnosis, severity, and bisphosphonate regimen aspects: a STROBE-compliant case-control study. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 128(6), 621–630. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2019.07.001>
- Marini, J. C., Forlino, A., Cabral, W. A., Barnes, A. M., James D. San Antonio, Milgrom, S., Hyland, J. C., Irkko, äarmo Ko, Prockop, D. J., Paepe, A. De, Coucke, P., Symoens, S., Glorieux, F. H., Roughley, P. J., Lund, A. M., Kuurila-Svahn, K., Hartikka, H., Cohn, D. H., Krakow, D., ... Byers, P. H. (2007). Consortium for Osteogenesis Imperfecta Mutations in the Helical Domain of Type I Collagen: Regions Rich in Lethal Mutations Align With Collagen Binding Sites for Integrins and Proteoglycans. *Hum Mutation*, 28(3), 209–221. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2015.81>
- Marini J. C., Dang Do AN. (2020 Jul 26). Osteogenesis Imperfecta. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., editors. Endotext. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279109/>
- Marini, J. C., Forlino, A., Bächinger, H. P., Bishop, N. J., Byers, P. H., Paepe, A., Fassier, F., Fratzl-Zelman, N., Kozloff, K. M., Krakow, D., Montpetit, K., & Semler, O. (2017). Osteogenesis imperfecta. *Nature reviews. Disease primers*, 3, 17052. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.52>
- Marom, R., Rabenhorst, B. M., & Morello, R. (2020). Osteogenesis imperfecta: An update on clinical features and therapies. *European Journal of Endocrinology*, 183(4), R95–R106. <https://doi.org/10.1530/EJE-20-0299>
- Martin, E., & Shapiro, J. R. (2007). Osteogenesis imperfecta: Epidemiology and pathophysiology. *Current Osteoporosis Reports*, 5(3), 91–97. <https://doi.org/10.1007/s11914-007-0023-z>
- Matalova, E., & Fleischmannova, J. (2008). *CRITICAL REVIEWS IN ORAL BIOLOGY & MEDICINE Tooth Agenesis : from Molecular Genetics MOLECULAR BASIS OF TOOTH DEVELOPMENT*. 617–623.
- Montpetit, K., Palomo, T., Glorieux, F. H., Fassier, F., & Rauch, F. (2015). Multidisciplinary Treatment of Severe Osteogenesis Imperfecta: Functional Outcomes at Skeletal Maturity. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 96(10), 1834–1839. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2015.06.006>
- Moosa S, Chung BH, Tung JY, Altmüller J, Thiele H, Nürnberg P, Netzer C, Nishimura G, Wollnik B. Mutations in SEC24D cause autosomal recessive osteogenesis imperfecta. *Clin Genet*. 2016 Apr;89(4):517-519. doi: 10.1111/cge.12678. Epub 2015 Oct 14. PMID: 26467156.

- Morello, R. (2018). Osteogenesis imperfecta and therapeutics. *Matrix Biology*, 71–72, 294–312. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.03.010>
- Morello, R., Bertin TK, Chen Y, Hicks J, Tonachini L, Monticone M, Castagnola P, Rauch F, Glorieux FH, Vranka J, Bächinger HP, Pace JM, Schwarze U, Byers PH, Weis M, Fernandes RJ, Eyre DR, Yao Z, Boyce BF, Lee B. CRTAP is required for prolyl 3- hydroxylation and mutations cause recessive osteogenesis imperfecta. *Cell*. 2006 Oct 20;127(2):291-304. doi: 10.1016/j.cell.2006.08.039. PMID: 17055431.
- Mortier, G. R., Cohn, D. H., Cormier-Daire, V., Hall, C., Krakow, D., Mundlos, S., Nishimura, G., Robertson, S., Sangiorgi, L., Savarirayan, R., Sillence, D., Superti-Furga, A., Unger, S., & Warman, M. L. (2019). Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2019 revision. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 179(12), 2393–2419. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61366>
- Mu, Y. D., Xu, Z., Contreras, C. I., Mcdaniel, J. S., & Donly, K. J. (2013). Mutational analysis of AXIN2, MSX1, and PAX9 in two Mexican oligodontia families. *Genet. Mol. Res*, 12(4), 4446–4458.
- Murakami, T., Saito, A., Hino, S., Kondo, S., Kanemoto, S., Chihara, K., Sekiya, H., Tsumagari, K., Ochiai, K., Yoshinaga, K., Saitoh, M., Nishimura, R., Yoneda, T., Kou, I., Furuichi, T., Ikegawa, S., Ikawa, M., Okabe, M., Wanaka, A., & Imaizumi, K. (2009). Signalling mediated by the endoplasmic reticulum stress transducer OASIS is involved in bone formation. *Nature cell biology*, 11(10), 1205–1211. <https://doi.org/10.1038/ncb1963>
- Najirad, M., Madathil, S. A., Rauch, F., Sutton, V. R., Lee, B., Retrouvey, J.-M., Members of the Brittle Bone Consortium, & Esfandiari, S. (2020). Malocclusion traits and Oral Health-Related Quality of Life in children with Osteogenesis Imperfecta (cross-sectional study). *J Am Dent Assoc.*, 151(7), 480–490. <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2020.03.040>.
- Nakashima, K., Zhou, X., Kunkel, G., Zhang, Z., Deng, J. M., Behringer, R. R., & de Crombrughe, B. (2002). The novel zinc finger-containing transcription factor osterix is required for osteoblast differentiation and bone formation. *Cell*, 108(1), 17–29. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(01\)00622-5](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(01)00622-5)
- Nieminen P. (2009). Genetic basis of tooth agenesis. *Journal of experimental zoology. Part B, Molecular and developmental evolution*, 312B(4), 320–342. <https://doi.org/10.1002/jez.b.21277>
- Nieminen, P., Arte, S., Tanner, D., Paulin, L., Alaluusua, S., Thesleff, I., & Pirinen, S. (2001). Identification of a nonsense mutation in the PAX9 gene in molar oligodontia. *European Journal of Human Genetics*, 9(10), 743–746. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5200715>
- Orioli, I. M., Castilla, E. E., & Barbosa-Neto, J. G. (1986). The birth prevalence rates for the skeletal dysplasias. *Journal of Medical Genetics*, 23(4), 328–332. <https://doi.org/10.1136/jmg.23.4.328>
- Palomo, T., Vilaca, T., & Lazaretti-Castro, M. (2017). Osteogenesis imperfecta: Diagnosis and treatment. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, 24(6), 381–388. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000367>
- Parveen, A., Khan, S. A., Mirza, M. U., Bashir, H., Arshad, F., Iqbal, M., Ahmad, W., Wahab, A., Fiaz, A., Naz, S., Ashraf, F., Mobeen, T., Aziz, S., Ahmed, S. S., Muhammad, N., Hassib, N. F., Mostafa, M. I., Gaboon, N. E., Gul, R., ... Wasif, N. (2019). Deleterious variants in WNT10A, EDAR, and EDA causing isolated and syndromic tooth agenesis: A structural perspective from molecular dynamics simulations. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(21). <https://doi.org/10.3390/ijms20215282>
- Pawlowska, E., Janik-Papis, K., Poplawski, T., Blasiak, J., & Szczepanska, J. (2010). Mutations in the PAX9 gene in sporadic oligodontia. *Orthodontics and Craniofacial Research*, 13(3), 142–152. <https://doi.org/10.1111/j.1601-6343.2010.01488.x>
- Pyott, S. M., Schwarze, U., Christiansen, H. E., Pepin, M. G., Leistritz, D. F., Dineen, R., Harris, C., Burton, B. K., Angle, B., Kim, K., Sussman, M. D., Weis, M., Eyre, D. R., Russell, D. W.,

- McCarthy, K. J., Steiner, R. D., & Byers, P. H. (2011). Mutations in PPIB (cyclophilin B) delay type I procollagen chain association and result in perinatal lethal to moderate osteogenesis imperfecta phenotypes. *Human molecular genetics*, 20(8), 1595–1609. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddr037>
- Quan, G. M., Ojaimi, J., Li, Y., Kartsogiannis, V., Zhou, H., & Choong, P. F. (2005). Localization of pigment epithelium-derived factor in growing mouse bone. *Calcified tissue international*, 76(2), 146–153. <https://doi.org/10.1007/s00223-004-0068-2>
- Raghoobar, G. M., Boering, G., Vissink, A., & Stegenga, B. (1991). Eruption disturbances of permanent molars: a review. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 20(4), 159–166. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.1991.tb00913.x>
- Ralston, S. H., & Gaston, M. S. (2020). Management of Osteogenesis Imperfecta. *Frontiers in Endocrinology*, 10(February), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00924>
- Ramos, B., Junior, B., & Echeverrigaray, S. (2012). *Dentistry and Molecular Biology : A Promising Field for Tooth Agenesis Management*. 243–249. <https://doi.org/10.1620/tjem.226.243>
- Ramzan, K., Alotaibi, M., Huma, R., & Afzal, S. (2021). Detection of a Recurrent TMEM38B Gene Deletion Associated with Recessive Osteogenesis Imperfecta. *Discoveries (Craiova, Romania)*, 9(1), e124. <https://doi.org/10.15190/d.2021.3>
- Rauch, F., & Glorieux, F. H. (2004). Osteogenesis imperfecta. *Lancet (London, England)*, 363(9418), 1377–1385. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16051-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16051-0)
- Rauch F, Travers R, Plotkin H, Glorieux FH. The effects of intravenous pamidronate on the bone tissue of children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *J Clin Invest*. 2002 Nov;110(9):1293-9. doi: 10.1172/JCI15952. PMID: 12417568; PMCID: PMC151613.
- Retrouvey, J. M., Taqi, D., Tamimi, F., Dagdeviren, D., Glorieux, F. H., Lee, B., Hazboun, R., Krakow, D., Sutton, V. R., Bober, M., Esposito, P., Eyre, D. R., Gomez, D., Harris, G., Hart, T., Jain, M., Krisher, J., Nagamani, S. C., Orwoll, E. S., ... Rauch, F. (2019). Oro-dental and cranio-facial characteristics of osteogenesis imperfecta type V. *European Journal of Medical Genetics*, 62(12), 103606. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2018.12.011>
- Reznikov, N., Dagdeviren, D., Tamimi, F., Glorieux, F., Rauch, F., & Retrouvey, M. (2019). *Cone-Beam Computed Tomography of Osteogenesis Imperfecta Types III and IV: Three-Dimensional Evaluation of Craniofacial Features and Upper Airways*. 1–10. <https://doi.org/10.1002/jbm4.10124>
- Ritwik, P., & Patterson, K. K. (2018). Diagnosis of tooth agenesis in childhood and risk for neoplasms in adulthood. *Ochsner Journal*, 18(4), 345–350. <https://doi.org/10.31486/toj.18.0060>
- Robinson, M. E., & Rauch, F. (2019). Mendelian bone fragility disorders. *Bone*, 126, 11–17. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2019.04.021>
- Rogers MJ, Gordon S, Benford HL, Coxon FP, Luckman SP, Monkkonen J, Frith JC. Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Cancer*. 2000 Jun 15;88(12 Suppl):2961-78. doi: 10.1002/1097-0142(20000615)88:12+<2961::aid-cncr12>3.3.co;2-c. PMID: 10898340.
- Rossi, V., Lee, B., & Marom, R. (2019). Osteogenesis imperfecta: advancements in genetics and treatment. *Current opinion in pediatrics*, 31(6), 708–715. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000813>
- Ruf, S., Klimas, D., Hönemann, M., & Jabir, S. (2013). *Genetic background of nonsyndromic oligodontia : a systematic review and meta-analysis Genetischer Hintergrund nonsyndromaler Oligodontien – ein systematisches Review mit Metaanalyse*. 4, 295–308. <https://doi.org/10.1007/s00056-013-0138-z>
- Ruprecht, A., Batniji, S., & El-Neweih, E. (1987). The incidence of taurodontism in dental patients. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 63(6), 743–747. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(87\)90380-X](https://doi.org/10.1016/0030-4220(87)90380-X)

- Santos KK, Lages FS, Maciel CAB, Glória JCR, Douglas-de-Oliveira DW. Prevalence of Mandibular Third Molars According to the Pell & Gregory and Winter Classifications. *J Maxillofac Oral Surg.* 2022 Jun;21(2):627-633. doi: 10.1007/s12663-020-01473-1. Epub 2020 Oct 26. PMID: 35712399; PMCID: PMC9192858.
- Saito, K., Fukumoto, E., Yamada, A., Yuasa, K., Yoshizaki, K., Iwamoto, T., Saito, M., Nakamura, T., & Fukumoto, S. (2015). Interaction between fibronectin and $\beta 1$ integrin is essential for tooth development. *PloS one*, 10(4), e0121667. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0121667>
- Safari, S., Ebadifar, A., Najmabadi, H., Kamali, K., & Abedini, S. S. (2020). Screening PAX9, MSX1 and WNT10A mutations in 4 Iranian families with non-syndromic tooth agenesis. *Avicenna Journal of Medical Biotechnology*, 12(4), 236–240.
- Saphetor SA. (2021). *chr14-37135753-G-C (PAX9:p.A240P)*. Varsome. [https://varsome.com/variant/hg19/PAX9\(NM_006194.3\)%3Ac.718G%3EC?annotation-mode=germline](https://varsome.com/variant/hg19/PAX9(NM_006194.3)%3Ac.718G%3EC?annotation-mode=germline)
- Schour, I., & Massler, M. (1941). *The development of the human dentition* (pp. 1153–1160).
- Schwartz, S., Joseph, C., Iera, D., & Vu, D.-D. (2008). *Bisphosphonates, Osteonecrosis, Osteogenesis Imperfecta and Dental Extractions: A Case Series*. 74(6), 537–542.
- Semler, O., Garbes, L., Keupp, K., Swan, D., Zimmermann, K., Becker, J., Iden, S., Wirth, B., Eysel, P., Koerber, F., Schoenau, E., Bohlander, S. K., Wollnik, B., & Netzer, C. (2012). A mutation in the 5'-UTR of IFITM5 creates an in-frame start codon and causes autosomal-dominant osteogenesis imperfecta type V with hyperplastic callus. *American journal of human genetics*, 91(2), 349–357. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2012.06.011>
- Semler, O., Cheung, M. S., Glorieux, F. H., & Rauch, F. (2010). Wormian bones in osteogenesis imperfecta: Correlation to clinical findings and genotype. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 152(7), 1681–1687. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33448>
- Seow, W. K., & Lai, P. Y. (1989). Association of taurodontism with hypodontia: a controlled study. *Pediatr Dent*, 11(3), 214–218.
- Shaw, J. C. M. (1928). Taurodont Teeth in South African Races. *Journal of Anatomy*, 62(Pt 4), 476-498.1.
- Shifman, A., & Chanannel, I. (1978). Prevalence of taurodontism found in radiographic dental examination of 1,200 young adult Israeli patients. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 6(4), 200–203. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0528.1978.tb01150.x>
- Shimizu, T., & Maeda, T. (2009). Prevalence and genetic basis of tooth agenesis. *Japanese Dental Science Review*, 45(1), 52–58. <https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2008.12.001>
- Sillence, D. O., Senn, A., & Danks, D. M. (1979). Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *Journal of medical genetics*, 16(2), 101–116. <https://doi.org/10.1136/jmg.16.2.101>
- Staun Larsen, L., Thuesen, K. J., Gjørup, H., Hald, J. D., Væth, M., Dalstra, M., & Haubek, D. (2021). Reduced mesiodistal tooth dimension in individuals with osteogenesis imperfecta: a cross-sectional study. *Acta Odontologica Scandinavica*, 79(4), 262–267. <https://doi.org/10.1080/00016357.2020.1836391>
- Stevenson, D. A., Carey, J. C., Byrne, J. L. B., Srisukhumbowornchai, S., & Feldkamp, M. L. (2012). Analysis of skeletal dysplasias in the Utah population. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 158 A(5), 1046–1054. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35327>
- Suri, L., Gagari, E., & Vastardis, H. (2004). Delayed tooth eruption: Pathogenesis, diagnosis, and treatment. A literature review. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 126(4), 432–445. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2003.10.031>
- Tam, A., Chen, S., Schauer, E., Grafe, I., Bandi, V., Shapiro, J. R., Steiner, R. D., Smith, P. A., Bober, M. B., Hart, T., Cuthbertson, D., Krischer, J., Mullins, M., Byers, P. H., Sandhaus, R. A., Durigova, M., Glorieux, F. H., Rauch, F., Sutton, R., ... Nagamani, S. C. (2018). A Multicenter Study to Evaluate Pulmonary Function in Osteogenesis Imperfecta. *Clin Genet.*, 94(6), 502–511. <https://doi.org/10.1111/cge.13440>

- Tan, K. L., & Tock, E. P. (1971). Osteogenesis imperfecta congenita. *Australian Paediatric Journal*, 7(1), 49–53. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.1971.tb02471.x>
- Taqi, D., Moussa, H., Schwinghamer, T., Ducret, M., Dagdeviren, D., Retrouvey, J. M., Rauch, F., Tamimi, F., Lee, B., Sutton, V. R., Nagamani, S. C. S., Glorieux, F., Lee, J., Esposito, P., Wallace, M., Bober, M., Eyre, D., Gomez, D., Harris, G., ... Tosi, L. (2021). Osteogenesis imperfecta tooth level phenotype analysis: Cross-sectional study. *Bone*, 147(November 2020). <https://doi.org/10.1016/j.bone.2021.115917>
- Taqi, D., Moussa, H., Schwinghamer, T., Vieira, A. R., Dagdeviren, D., Retrouvey, J. M., Rauch, F., Tamimi, F., & Members of the BBDC (2021). Missing and unerupted teeth in osteogenesis imperfecta. *Bone*, 150, 116011. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2021.116011>
- Teixeira, C. S., Santos-Felippe, C., Tadeu-Felippe, W., Silva-sousa, Y. T., & Sousa-Neto, M. D. (2008). *The role of dentists in diagnosing osteogenesis imperfecta in patients with dentinogenesis imperfecta*. 139(7), 906–914. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2008.0277>
- The University of São Paulo. (2020). *rs4904210*. ABraOM: Brazilian Genomic Variants. <https://abraom.ib.usp.br/search.php>
- Thesleff I. (2003). Epithelial-mesenchymal signalling regulating tooth morphogenesis. *Journal of cell science*, 116(Pt 9), 1647–1648. <https://doi.org/10.1242/jcs.00410>
- Thesleff I. (2006). The genetic basis of tooth development and dental defects. *American journal of medical genetics. Part A*, 140(23), 2530–2535. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31360>
- Thesleff, I., & Nieminen, P. (1996). Tooth morphogenesis and cell differentiation. *Current opinion in cell biology*, 8(6), 844–850. [https://doi.org/10.1016/s0955-0674\(96\)80086-x](https://doi.org/10.1016/s0955-0674(96)80086-x)
- Tonelli, F., Cotti, S., Leoni, L., Besio, R., Gioia, R., Marchese, L., Giorgetti, S., Villani, S., Gistelink, C., Wagener, R., Kobbe, B., Fiedler, I. A. K., Larionova, D., Busse, B., Eyre, D., Rossi, A., Witten, P. E., & Forlino, A. (2020). Crtp and p3h1 knock out zebrafish support defective collagen chaperoning as the cause of their osteogenesis imperfecta phenotype. *Matrix biology : journal of the International Society for Matrix Biology*, 90, 40–60. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2020.03.004>
- Thomas, I. H., & DiMeglio, L. A. (2016). Advances in the Classification and Treatment of Osteogenesis Imperfecta. *Current Osteoporosis Reports*, 14(1), 1–9. <https://doi.org/10.1007/s11914-016-0299-y>
- Thuesen, K. J., Gjørup, H., Hald, J. D., Schmidt, M., Harsløf, T., & Langdahl, B. (2018). *The dental perspective on osteogenesis imperfecta in a Danish adult population*. 18(175), 1–8. <https://doi.org/https://doi.org/10.1186/s12903-018-0639-7>
- Tournis, S., & Dede, A. D. (2018). Osteogenesis imperfecta – A clinical update. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 80, 27–37. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.06.001>
- Trancozo, M., Moraes, M. V. D., Silva, D. A., Soares, J. A. M., Barbirato, C., Almeida, M. G., Santos, L. R., Rebouças, M. R. G. O., Akel, A. N., Sipolatti, V., Nunes, V. R. R., Errera, F. I. V., Agüena, M., Passos-Bueno, M. R., & de Paula, F. (2019). Osteogenesis imperfecta in Brazilian patients. *Genetics and Molecular Biology*, 42(2), 344–350. <https://doi.org/10.1590/1678-4685-gmb-2018-0043>
- Tuysuz B, Uludag Alkaya D, Geyik F, Alaylıoğlu M, Kasap B, Kurugoğlu S, Akman YE, Vural M, Bilguvar K. Biallelic frameshift variants in PHLDB1 cause mild-type osteogenesis imperfecta with regressive spondylometaphyseal changes. *J Med Genet*. 2023 Aug;60(8):819-826. doi: 10.1136/jmg-2022-108763. Epub 2022 Dec 21. PMID: 36543534.
- Trejo, P., & Rauch, F. (2016). Osteogenesis imperfecta in children and adolescents—new developments in diagnosis and treatment. *Osteoporosis International*, 27(12), 3427–3437. <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3723-3>
- Unger, S., Ferreira, C. R., Mortier, G. R., Ali, H., Bertola, D. R., Calder, A., Cohn, D. H., Cormier-Daire, V., Girisha, K. M., Hall, C., Krakow, D., Makitie, O., Mundlos, S., Nishimura, G., Robertson, S. P., Savarirayan, R., Sillence, D., Simon, M., Sutton, V. R., Warman, M. L., ...

- Superti-Furga, A. (2023). Nosology of genetic skeletal disorders: 2023 revision. *American journal of medical genetics. Part A*, 191(5), 1164–1209. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.63132>
- Van den Boogaard, M. J., Créton, M., Bronkhorst, Y., van der Hout, A., Hennekam, E., Lindhout, D., Cune, M., & van Amstel, H. K. P. (2012). Mutations in *wnt10a* are present in more than half of isolated hypodontia cases. *Journal of Medical Genetics*, 49(5), 327–331. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2012-100750>
- Van Dijk FS, Nesbitt IM, Zwikstra EH, Nikkels PG, Piersma SR, Fratantoni SA, Jimenez CR, Huizer M, Morsman AC, Cobben JM, van Roij MH, Elting MW, Verbeke JI, Wijnaendts LC, Shaw NJ, Högler W, McKeown C, Sistermans EA, Dalton A, Meijers-Heijboer H, Pals G. PPIB mutations cause severe osteogenesis imperfecta. *Am J Hum Genet*. 2009 Oct;85(4):521-7. doi: 10.1016/j.ajhg.2009.09.001. Epub 2009 Sep 24. PMID: 19781681; PMCID: PMC2756556.
- Van Dijk, F. S., Cobben, J. M., Kariminejad, A., Maugeri, A., Nikkels, P. G. J., Van Rijn, R. R., & Pals, G. (2011). Osteogenesis imperfecta: A review with clinical examples. *Molecular Syndromology*, 2(1), 1–20. <https://doi.org/10.1159/000332228>
- Vastardis H. (2000). The genetics of human tooth agenesis: new discoveries for understanding dental anomalies. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics : official publication of the American Association of Orthodontists, its constituent societies, and the American Board of Orthodontics*, 117(6), 650–656.
- Vastardis, H., Karimbux, N., Guthua, S. W., Seidman, J. G., & Seidman, C. E. (1996). A human *MSX1* homeodomain missense mutation causes selective tooth agenesis. *Nature genetics*, 13(4), 417–421. <https://doi.org/10.1038/ng0896-417>
- Vieira, A. R. (2003). Oral clefts and syndromic forms of tooth agenesis as models for genetics of isolated tooth agenesis. *Journal of Dental Research*, 82(3), 162–165. <https://doi.org/10.1177/154405910308200303>
- Waltimo-Sirén, J., Kolkka, M., Pynnönen, S., Kuurila, K., Kaitila, I., & Kovero, O. (2005). Craniofacial features in osteogenesis imperfecta: A cephalometric study. *American Journal of Medical Genetics*, 133 A(2), 142–150. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30523>
- Wang, J., Jian, F., Wang, S., Wang, H., Yang, Z., Liao, Z.-Y., & Lai, W.-L. (2009). [Analysis of clinical features and mutation associated with oligodontia]. *Hua xi kou qiang yi xue za zhi = Huaxi kouqiang yixue zazhi = West China journal of stomatology*, 27(6), 606–609,613.
- Wang, J., Xu, Y., Chen, J., Wang, F., Huang, R., Wu, S., Shu, L., Qiu, J., Yang, Z., Xue, J., Wang, R., Zhao, J., & Lai, W. (2013). PAX9 polymorphism and susceptibility to sporadic non-syndromic severe anodontia: a case-control study in southwest China. *Journal of applied oral science: Revista FOB*, 21(3), 256–264. <https://doi.org/10.1590/1679-775720130079>
- Wang, S. K., Chan, H. C., Makovey, I., Simmer, J. P., & Hu, J. C. C. (2012). Novel PAX9 and Wang, S. K., Chan, H. C., Makovey, I., Simmer, J. P., & Hu, J. C. (2012). Novel PAX9 and COL1A2 missense mutations causing tooth agenesis and OI/DGI without skeletal abnormalities. *PloS one*, 7(12), e51533. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0051533>
- Ward, L. M., Rauch, F., Travers, R., Chabot, G., Azouz, E. M., Lalic, L., Roughley, P. J., & Glorieux, F. H. (2002). Osteogenesis imperfecta type VII: An autosomal recessive form of brittle bone disease. *Bone*, 31(1), 12–18. [https://doi.org/10.1016/S8756-3282\(02\)00790-1](https://doi.org/10.1016/S8756-3282(02)00790-1)
- Webb, P. P., Moxham, B. J., Ralphs, J. R., & Benjamin, M. (1998). Immunolocalisation of collagens in the developing rat molar tooth. *European journal of oral sciences*, 106 Suppl 1, 147–155. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.1998.tb02168.x>
- Wekre, L. L., Eriksen, E. F., & Falch, J. A. (2011). Bone mass, bone markers and prevalence of fractures in adults with osteogenesis imperfecta. *Archives of Osteoporosis*, 6(1–2), 31–38. <https://doi.org/10.1007/s11657-011-0054-z>
- Wendeler MW, Paccaud JP, Hauri HP. Role of Sec24 isoforms in selective export of membrane proteins from the endoplasmic reticulum. *EMBO Rep*. 2007 Mar;8(3):258-64. doi: 10.1038/sj.embor.7400893. Epub 2007 Jan 26. PMID: 17255961; PMCID: PMC1808030.

- Whittington, B. R., & Durward, C. S. (1996). Survey of anomalies in primary teeth and their correlation with the permanent dentition. *The New Zealand dental journal*, 92(407), 4–8.
- Wynne-Davies, R., & Gormley, J. (1981). Clinical and genetic patterns in osteogenesis imperfecta. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 159, 26–35.
- Ye, X., & Attaie, A. B. (2016). *Genetic Basis of Nonsyndromic and Syndromic Tooth Agenesis*. 198–208.
- Yu, M., Wong, S.-W., Han, D., & Cai, T. (2019). Genetic analysis: Wnt and other pathways in non-syndromic tooth agenesis. *Oral Diseases*, 25(3), 646–651. <https://doi.org/10.1111/odi.12931>. Genetic
- Yazan H, Güneş N, Akpınar E, Özyalvaç ON, Uludağ Akkaya D, Tuysuz B. Effects of Long-Term Pamidronate Treatment on Bone Density and Fracture Rate in 65 Osteogenesis Imperfecta Patients. *Turk Arch Pediatr*. 2021 Sep;56(5):474-478. doi: 10.5152/TurkArchPediatr.2021.21077. PMID: 35110117; PMCID: PMC8849351.
- Yazawa, M., Ferrante, C., Feng, J., Mio, K., Ogura, T., Zhang, M., Lin, P. H., Pan, Z., Komazaki, S., Kato, K., Nishi, M., Zhao, X., Weisleder, N., Sato, C., Ma, J., & Takeshima, H. (2007). TRIC channels are essential for Ca²⁺ handling in intracellular stores. *Nature*, 448(7149), 78–82. <https://doi.org/10.1038/nature05928>
- Zacharin, M., & Bateman, J. (2002). Pamidronate treatment of osteogenesis imperfecta - Lack of correlation between clinical severity, age at onset of treatment, predicted collagen mutation and treatment response. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism : JPEM*, 15(2), 163–174. <https://doi.org/10.1515/jpem.2002.15.2.163>
- Zeitlin, L., Fassier, F., & Glorieux, F. H. (2003). Modern approach to children with osteogenesis imperfecta. *Journal of Pediatric Orthopaedics B*, 12(2).
- Zhang H, Yue H, Wang C, Gu J, He J, Fu W, Hu W, Zhang Z. Novel mutations in the SEC24D gene in Chinese families with autosomal recessive osteogenesis imperfecta. *Osteoporos Int*. 2017 Apr;28(4):1473-1480. doi: 10.1007/s00198-016-3866-2. Epub 2016 Dec 10. PMID: 27942778.
- Zhalsanova IZ, Postrigan AE, Valiakhmetov NR, Kolesnikov NA, Zhigalina DI, Zarubin AA, Petrova VV, Minaycheva LI, Seitova GN, Skryabin NA, Stepanov VA. Case Report: A Novel Homozygous Variant of the SERPINF1 Gene in Rare Osteogenesis Imperfecta Type VI. *Int J Mol Sci*. 2023 Apr 3;24(7):6672. doi: 10.3390/ijms24076672. PMID: 37047644; PMCID: PMC10095092.
- Zhou, B., Gao, P., Hu, J., Lin, X., Sun, L., Zhang, Q., Jiang, Y., Wang, O., Xia, W., Xing, X., & Li, M. (2024). Genetic Analysis, Phenotypic Spectrum and Functional Study of Rare Osteogenesis Imperfecta Caused by CRTAP Variants. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 109(7), 1803–1813. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgae025>
- Zhu H, Su Y, Wang J, Wu JY. The role of vesicle trafficking genes in osteoblast differentiation and function. *Sci Rep*. 2023 Sep 26;13(1):16079. doi: 10.1038/s41598-023-43116-8. PMID: 37752218; PMCID: PMC10522589.

8. APÊNDICE E ANEXOS

APÊNDICE A – Tabelas de contingência

- Associação entre a frequência de agenesia dentária e o início de tratamento.

Início do tratamento	Sim	Não	Total
PAM1	8 (42.1%)	11 (57.9%)	19 (100%)
PAM2	8 (38.1%)	13 (61.9%)	21 (100%)
PAM3	8 (47.1%)	9 (52.9%)	17 (100%)
PAM4	6 (50%)	6 (50%)	12 (100%)
<i>Total</i>	<i>30 (43.5%)</i>	<i>39 (56.5%)</i>	<i>69 (100%)</i>

PAM1: entre 0 e 2 anos, PAM2: entre 3 e 6 anos, PAM3: entre 7 e 10 anos, PAM4: mais de 10 anos; p= 0.906

- Associação entre a frequência de agenesia dentária e o início de tratamento, quando analisado de maneira dicotômica.

Início do tratamento	Sim	Não	Total
PAM1	8 (42.1%)	11 (57.9%)	19 (100%)
PAM2	22 (44%)	28 (56%)	50 (100%)
<i>Total</i>	<i>30 (43.5%)</i>	<i>39 (56.5%)</i>	<i>69 (100%)</i>

PAM1: início do tratamento antes dos dois anos; PAM2: início do tratamento depois dos dois anos; p=0.887.

- Associação entre frequência de agenesia dentária e duração de tratamento.

Duração de tratamento	Sim	Não	Total
TT1	9 (42.9%)	12 (57.1%)	21 (100%)
TT2	10 (37%)	17 (63%)	27 (100%)
TT3	11 (52.4%)	10 (47.6%)	21 (100%)
<i>Total</i>	<i>30 (43.5%)</i>	<i>39 (56.5%)</i>	<i>69 (100%)</i>

TT1: menos de 4 anos, TT2: entre 4 e 8 anos, TT3: mais de 8 anos; p= 0.567

- Associação entre frequência de agenesia dentária e duração de tratamento, quando avaliados em conjunto.

Tratamento	Sim	Não	Total
PAM1TT2	0	5 (100%)	5 (100%)
PAM1TT3	8 (57.1%)	6 (42.9%)	14 (100%)
PAM2TT1	1 (33.3%)	2 (66.7%)	3 (100%)
PAM2TT2	5 (41.7%)	7 (58.3%)	12 (100%)
PAM2TT3	2 (33.3%)	4 (66.7%)	6 (100%)
PAM3TT1	3 (42.9%)	4 (57.1%)	7 (100%)
PAM3TT2	4 (44.4%)	5 (55.6%)	9 (100%)
PAM3TT3	1 (100%)	0	1 (100%)
PAM4TT1	5 (45.5%)	6 (54.5%)	11 (100%)
PAM4TT2	1 (100%)	0	1 (100%)
<i>Total</i>	<i>30 (4.5%)</i>	<i>39 (56.5%)</i>	<i>69 (100%)</i>

PAM1: entre 0 e 2 anos, PAM2: entre 3 e 6 anos, PAM3: entre 7 e 10 anos, PAM4: mais de 10 anos, TT1: menos de 4 anos, TT2: entre 4 e 8 anos, TT3: mais de 8 anos; p=0,542

- Associação entre frequência de agenesia dentária e duração de tratamento, quando avaliados em conjunto, sendo o início do tratamento reagrupado de maneira dicotômica.

Tratamento	Sim	Não	Total
PAM1TT2	0	5 (100%)	5 (100%)
PAM1TT3	8 (57.1%)	6 (42.9%)	14 (100%)
PAM2TT1	9 (42.9%)	12 (57.1%)	21 (100%)
PAM2TT2	10 (45.5%)	12 (54.5%)	22 (100%)
PAM2TT3	3 (42.9%)	4 (57.1%)	7 (100%)
<i>Total</i>	<i>30 (43.5%)</i>	<i>39 (56.5%)</i>	<i>69 (100%)</i>

PAM1: início do tratamento antes dos dois anos, PAM2: início do tratamento depois dos dois anos, TT1: menos de 4 anos, TT2: entre 4 e 8 anos, TT3: mais de 8 anos p=0,296

ANEXO A – Tabela de genes expressos durante o desenvolvimento dentário.

<i>ADAMTS2</i>	<i>ANTXR1</i>	<i>APAF1</i>	<i>ARHGAP15</i>	<i>ASCL5</i>	<i>ATF1</i>	<i>AXIN2</i>	<i>BCOR</i>	<i>BMP2</i>
<i>BMP7</i>	<i>BMPER</i>	<i>BMPRIA</i>	<i>BRPF3</i>	<i>BSG</i>	<i>CACNA1S</i>	<i>CASC8</i>	<i>CDH1</i>	<i>CELSR3</i>
<i>CHUK</i>	<i>COL1A1</i>	<i>COL1A2</i>	<i>COL3A1</i>	<i>COL17A1</i>	<i>CREB3L1</i>	<i>CREBBP</i>	<i>DICER1</i>	<i>DKK1</i>
<i>DKK2</i>	<i>DLX1</i>	<i>DLX2</i>	<i>DROSHA</i>	<i>DSPP</i>	<i>DUSP10</i>	<i>EDA</i>	<i>EDAR</i>	<i>EDARADD</i>
<i>EGFR</i>	<i>ERBB3</i>	<i>ETV5</i>	<i>EVC</i>	<i>EVC2</i>	<i>EYA1</i>	<i>FAM49A</i>	<i>FGF10</i>	<i>FGF20</i>
<i>FGF3</i>	<i>FGF4</i>	<i>FGF8</i>	<i>FGF9</i>	<i>FGF10</i>	<i>FGFR1</i>	<i>FGFR2</i>	<i>FGFR3</i>	<i>FLNB</i>
<i>FOXC1</i>	<i>FOXI3</i>	<i>FOXP1</i>	<i>FST</i>	<i>FZR1</i>	<i>GAS1</i>	<i>GJA1</i>	<i>GLI1</i>	<i>GLI2</i>
<i>GLI3</i>	<i>GREM2</i>	<i>GRHL2</i>	<i>HOXB1</i>	<i>IKBKG</i>	<i>IRF6</i>	<i>JAG1</i>	<i>KDM5B</i>	<i>KDM6A</i>
<i>KISS1R</i>	<i>KMT2D</i>	<i>KREMEN1</i>	<i>LAMA3</i>	<i>LAMB3</i>	<i>LEF1</i>	<i>LGR5</i>	<i>LHX6</i>	<i>LHX8</i>
<i>LRP6</i>	<i>LTBP3</i>	<i>METAP1</i>	<i>MKKS</i>	<i>MSGN1</i>	<i>MSX1</i>	<i>MSX2</i>	<i>NECTIN1</i>	<i>NECTIN3</i>
<i>NEMO</i>	<i>NOL11</i>	<i>NOTCH2</i>	<i>NSD1</i>	<i>OFD1</i>	<i>OSR2</i>	<i>P63</i>	<i>PAM</i>	<i>PAX9</i>
<i>PHGDH</i>	<i>PITX2</i>	<i>PLXNA2</i>	<i>PORCN</i>	<i>PRDM1</i>	<i>PRDX2</i>	<i>PRRX2</i>	<i>PSMA6</i>	<i>PTCH1</i>
<i>PVRL1</i>	<i>RECQL4</i>	<i>RPS6KA3</i>	<i>RUNX2</i>	<i>RSK2</i>	<i>SATB2</i>	<i>SEMA3F</i>	<i>SHH</i>	<i>SLC26A2</i>
<i>SLIT2</i>	<i>SMAD2</i>	<i>SMAD4</i>	<i>SMO</i>	<i>SMOC2</i>	<i>SMOX</i>	<i>SNAI1</i>	<i>SOSTDC1</i>	<i>SP3</i>
<i>SP6</i>	<i>SPRY2</i>	<i>SPRY4</i>	<i>TBX1</i>	<i>TBX22</i>	<i>TBX3</i>	<i>TCOF1</i>	<i>TFAP2B</i>	<i>TGFA</i>
<i>TGFB3</i>	<i>TP63</i>	<i>TSPEAR</i>	<i>TWIST1</i>	<i>UBR1</i>	<i>WNT5A</i>	<i>WNT10A</i>	<i>WNT10B</i>	<i>ZFHX4</i>

ANEXO B – Pareceres consubstanciados aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília (CEP/FS-UnB) com os registros 39898114.4.0000.0030 e 15367519.8.0000.0030.



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Desenvolvimento e avaliação de painel de genes para uso de sequenciamento de próxima geração (NGS) no diagnóstico molecular de Osteogênese Imperfeita e Dentinogênese Imperfeita

Pesquisador: Ana Carolina Acevedo Poppe

Área Temática: Genética Humana;
(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP;);

Versão: 4

CAAE: 39898114.4.0000.0030

Instituição Proponente: FACULDADE DE SAÚDE - FS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio
FUNDAÇÃO DE APOIO A PESQUISA DO DISTRITO FEDERAL FAPDF

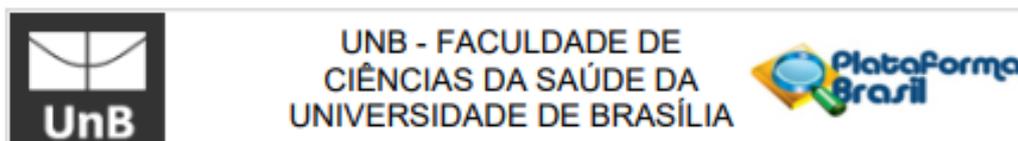
DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.324.282

Apresentação do Projeto:

*Resumo:

O termo Osteogênese Imperfeita (OI) define um grupo heterogêneo de condições hereditárias caracterizado por fraturas recorrentes, baixa massa óssea e fragilidade esquelética decorrente de mutações nos genes que codificam das cadeias 1 e 2 do colágeno tipo 1, ou em genes que participam dos processos de estabilização estrutural dessa proteína, que é a mais abundante do tecido ósseo. Clinicamente, a OI é caracterizada por fenótipos heterogêneos e ampla variabilidade no grau de fragilidade e deformidades ósseas, podendo estar associada a alterações extra-esqueléticas, como esclera azulada, frouxidão ligamentar, hipotonia muscular e dentinogênese imperfeita (DI). O tratamento medicamentoso, com pamidronato, um tipo de bisfosfonatos de administração intravenosa, tem sido utilizado amplamente nos últimos anos em crianças com OI moderada a severa. Essa terapia promove maior resistência do tecido ósseo, diminuição do número de fraturas e melhora clínica do paciente, o que permite integrá-lo de forma global em âmbito familiar, escolar, profissional e social. A portaria 2305/GM de 19/12/ 2001, do Ministério da Saúde do Brasil designou a Fundação Universidade de Brasília/ Hospital Universitário de



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

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

Pesquisador: Ana Carolina Acevedo Poppe

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 15367519.8.0000.0030

Instituição Proponente: FACULDADE DE SAÚDE - FS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.568.375

Apresentação do Projeto:

*Resumo:

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