

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGIA CONSERVADORA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA
MESTRADO EM PATOLOGIA BUCAL

CLÁUBIA VIEGAS BENDER

**CARACTERÍSTICAS BUCAIS, DENTAIS E CRANIOFACIAIS DE
PACIENTES COM A DOENÇA NIEMANN-PICK TIPO B E SUA RELAÇÃO
COM ACHADOS SISTÊMICOS**

PORTO ALEGRE

2019

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA
MESTRADO EM PATOLOGIA BUCAL

CLÁUBIA VIEGAS BENDER

**CARACTERÍSTICAS BUCAIS, DENTAIS E CRANIOFACIAIS DE
PACIENTES COM A DOENÇA NIEMANN-PICK TIPO B E SUA RELAÇÃO
COM ACHADOS SISTÊMICOS**

Linha de Pesquisa: Diagnóstico de Afecções Bucais

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Odontologia
da Universidade Federal do Rio Grande do Sul,
como requisito à obtenção do título de mestre
em Odontologia.

Área de Concentração: Patologia Bucal

Orientadora: Profa. Dra. Fernanda Visioli

PORTO ALEGRE, 2019

“Lembre-se de olhar para as estrelas e não para baixo, em seus pés. Tente identificar o sentido do que você vê e se pergunte sobre o que faz o Universo existir. Seja curioso. E, no entanto, por mais que a vida possa parecer difícil, há sempre algo que você pode fazer e ter sucesso. É importante você não desistir simplesmente”.

Stephen Hawking

AGRADECIMENTOS

À minha irmã.

Agradeço,

À existência da **Isadora**.

Ao meu shih tzu **Bono**.

À minha orientadora, **Fernanda Visioli**, por ter acreditado em mim e nas minhas idéias. Por sua competência, seu conhecimento, sua generosidade, mas principalmente sua empatia e senso de humanidade. Tu és um exemplo para mim. Sou tua “fã” e “seguidora”. Muito obrigada.

À Fundação **Niemann-Pick UK**, por ter me recebido em 2014 na Inglaterra, como jamais pensei ser acolhida e servir de exemplo para meus projetos em relação à doença de Niemann-Pick no Brasil. Obrigada por me mostrar um caminho para tentar mudar a realidade da pesquisa clínica nesta área em meu país. Ao **Jim Green**.

Especialmente à **Toni Mathieson**. A mulher mais corajosa que conheço. Um exemplo de que a dor pode ser transformada em trabalho para mudar vidas. Quero ser como você quando eu crescer. Obrigada pelo apoio de sempre.

À **International Niemann-Pick Disease Alliance (INPDA)** pela confiança. É uma honra fazer parte deste seleto grupo.

Ao **Roberto Giugliani**. Toda a minha admiração, respeito e agradecimento por seres quem és. És o melhor. Obrigada pelo incentivo. Obrigada a toda sua equipe e demais profissionais da Genética do Hospital de Clínicas (HCPA) e em especial à **Ana Paula De Boher**.

À **Melissa Wasserstein and David Priestmann**.

Aos **colaboradores** deste trabalho, **Carolina Fishinger M de Souza**, Juliano Cavagni, Heraldo Dias da Silveira e Angela John.

À **IC Natália S dos Santos**.

A todos **os professores** que tive o privilégio de ser aluna. Especialmente aos da Patologia. E aos que me deram oportunidade de falar sobre a Niemann Pick B e sobre a história da Isadora em suas aulas.

À **banca examinadora**, professoras Deise Ponzoni, Márcia G de Oliveira e Laura Hillebrand. Obrigada pela disponibilidade e pelo conhecimento agregado.

Aos **colegas** que me ajudaram nas disciplinas do Mestrado, nas semanas de rotina, nas interpretações das lâminas histológicas, nos laudos e no projeto

desta pesquisa. Especialmente ao **Fernando Bittencourt** e ao **Felipe Martins Silveira**.

À minha colega de especialização em PNE, a doutoranda **Taiane B** de Lima, por ter me apresentado à Fernanda.

À **Eloísa Barth** e ao **Nelson Azniz**. Sem o profissionalismo e o carinho de vocês eu não talvez não estivesse mais aqui.

Às minhas **amigas do coração**.

A todos que ajudaram de uma forma ou de outra a trazer visibilidade para a doença de Niemann-Pick B e que atuaram no processo de liberação do protocolo da pesquisa clínica no Brasil e, especialmente, ao **Antoine Daher**, da Casa Hunter.

Aos meus **pais**.

A todos que me incentivaram a chegar até aqui.

Aos meus pacientes pela compreensão, paciência e confiança no meu trabalho. É por vocês que buscamos conhecimento.

E, principalmente, aos **pacientes raros NPB**. Este estudo só foi possível porque vocês aceitaram participar. Vocês são a razão de tudo.

Muito obrigada.

RESUMO

A Niemann-Pick tipo B (NPB) é uma doença genética rara, autossômica recessiva, de depósito intracelular, principalmente no sistema monócito-macrófago e lisossomal. A NPB é resultante de mutações no gene que codifica a enzima esfingomielina fosfodiesterase 1 (SMPD1). O depósito deste material dentro da célula é tóxico e causa aumento do seu tamanho. Este é um estudo transversal, observacional e analítico, composto por uma amostra de conveniência (n= 8), sendo que os indivíduos da pesquisa foram pacientes adultos e pediátricos com NPB. O objetivo do estudo foi avaliar o conjunto de informações e catalogar as características bucais, dentais e craniofaciais dos indivíduos acometidos por NPB. Os indivíduos foram submetidos a exames odontológicos para avaliação de incidência de cárie pelo índice de CPOD, assim como exames gengivais e periodontais para avaliação da incidência e severidade de doenças periodontais. Foram obtidos exames de imagem, radiografias panorâmicas e de perfil, para análise da condição dentária e alterações craniofaciais. Os participantes ainda responderam a questionários para análise do comprometimento sistêmico, de hábitos parafuncionais e bruxismo. Os dados coletados foram avaliados por medidas de frequência e variabilidade. Foram encontradas anomalias dentárias de tamanho, forma e número sendo agenesia, microdente e hipomineralização dentária os achados predominantes. O CPOD médio foi de 11,75 ($\pm 8,1$). Apenas um paciente apresentou saúde periodontal. Bruxismo foi constatado em 87,5% da amostra. O perfil convexo, a retrusão maxilar e mandibular, foram os achados mais relevantes na análise cefalométrica. Os resultados encontrados indicam que pacientes com NPB apresentam uma série de alterações bucais e craniofaciais.

Palavras-chave: doença Niemann-Pick tipo B; deficiência da esfingomielinase ácida; cárie; gengivite; periodontite; bruxismo; alterações craniofaciais; cefalometria.

ABSTRACT

Niemann-Pick type B (NPB) is a rare autosomal recessive genetic disease of intracellular deposition, mainly in the monocyte-macrophage and lysosomal system. NPB results from mutations in the gene encoding the enzyme sphingomyelin phosphodiesterase 1 (SMPD1). Deposition of this material within the cell is toxic and causes an increase in cell size. This is a cross-sectional, observational and analytical study, consisting of a convenience sample (n = 8). The research subjects were adult and pediatric patients with NPB. The aim of this study was to evaluate and to catalog the oral, dental and craniofacial characteristics of NPB individuals. The participants underwent dental examinations to evaluate the incidence of caries by the DMFT index, as well as gingival and periodontal examinations to evaluate the incidence and severity of periodontal diseases. Panoramic and profile radiographs were obtained to analyze the dental condition and craniofacial alterations. Participants also answered questionnaires to analyze systemic impairment, parafunctional habits and bruxism. The collected data were evaluated by frequency and variability measurements. Dental anomalies of size, shape and number were found, with dental agenesis, microtooth and hypomineralization being the predominant findings. The average DMFT was 11.75 (\pm 8.1). Only one patient showed periodontal health. Bruxism was found in 87,5% of the sample. The convex profile, maxillary and mandibular retrusion were the most relevant findings in cephalometric analysis. It is possible to conclude that patients with NP type B present a series of oral and craniofacial alterations.

Keywords: Niemann-Pick disease type B; acid sphingomyelinase deficiency; caries; gingivitis; periodontitis; bruxism; craniofacial changes; cephalometry.

SUMÁRIO

1.ANTECEDENTES E JUSTIFICATIVAS.....	09
Conceito e Etiologia.....	09
Classificação.....	10
Incidência.....	11
Manifestações Clínicas.....	11
2. OBJETIVOS.....	15
Objetivo Geral.....	15
Objetivos Específicos.....	15
3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	16
4. ARTIGO CIENTÍFICO.....	20
5. ANEXOS	43
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	55

1. ANTECEDENTES E JUSTIFICATIVA

1.1 Conceito e Etiologia

A deficiência da esfingomielinase ácida (ASMD) é uma doença genética rara, autossômica recessiva, de depósito e lisossomal que é resultante de mutações no gene esfingomielina-fosfodiesterase 1(SMPD1) localizado no cromossomo 11 (região p15,1- p15,4). Existem mais de 100 mutações identificadas para o gene SMPD1 (SPENCE, CALLAHAM, 1989; SCHUCHMAN, DESNICK, 2001). As mutações mais comuns são: R496L, L302P, fsP330 e Δ R608 (WASSERSTEIN et al., 2004).

A deficiência da atividade da esfingomielinase ácida resulta no acúmulo intracelular da esfingomielina, principalmente em células do sistema monócitos-macrófagos (WASSERSTEIN, GODBOLD, McGOVERN ,2013). Este depósito de material dentro da célula é tóxico e causa aumento de tamanho desta (WASSERSTEIN et al., 2004). A doença tem um amplo espectro de gravidade, é progressiva, pode reduzir a expectativa de vida, podendo afetar adultos e crianças (McGOVERN et al., 2017). A ASMD também é conhecida como Doença de Niemann-Pick, e é subclassificada em tipo A (NPA) e tipo B (NPB) (ANEJA et al.,2012). A doença de Niemann-Pick tipo C é outra condição, não relacionada à deficiência de ASMD e causada por mutações em genes diferentes (NPC1 e NPC2).

Em 1914, o pediatra alemão Albert Niemann foi o primeiro a descrever a NP em crianças que apresentavam hepatoesplenomegalia e rápida progressão neurodegenerativa com morte em até um ano e meio de idade (NIEMANN, 1914). Hoje, esta é considerada como NPA. Já em 1927, Ludwig Pick revisou os casos descritos por Niemann e estabeleceu um diagnóstico diferencial para a Doença de Gaucher, como síndrome da hepatoesplenomegalia por células lipídicas, hoje conhecida como NPB (PICK, 1927; PICK 1933).

1.2 Classificação

A Doença de Niemann-Pick é encontrada na literatura classificada em três tipos, A, B e C. Cabe ressaltar que o tipo C, embora também uma doença lisossomal, é considerada uma doença distinta (NPC), visto que sua etiologia é diferente, não relacionada à deficiência primária de ASMD e causada por mutações nos genes NPC1 ou NPC2. Sua patologia não se relaciona ao acúmulo de esfingomielina e sim ao de colesterol. Pacientes com NPC podem apresentar um sério comprometimento neurológico já na infância (VILARRUBIA et al., 2016).

A determinação da atividade enzimática é importante para o diagnóstico das doenças de depósito lisossomal. As formas clássicas de NPA e a NPB são consideradas pontas de um espectro de variabilidade bastante amplo relacionado à ASMD. Na NPA, normalmente os sintomas aparecem logo após o nascimento, como aumento do tamanho do abdômen (hepatoesplenomegalia), dificuldade de desenvolvimento, prejuízo neurológico e mancha vermelho-cereja na retina (VILARRUBIA et al., 2016).

A NPB, geralmente é a forma sem comprometimento neurológico, com manifestações mais brandas, como hepatomegalia, esplenomegalia, trombocitopenia, infiltrados de histiócitos azul escuro na medula óssea, e infiltrado pulmonar. Normalmente, os afetados pela NPB sobrevivem até a idade adulta (VILARRUBIA et al., 2016). A NPB tem sido referida predominantemente em pacientes com um comprometimento progressivo visceral (WASSERSTEIN et al., 2004). O diagnóstico da NPB é confirmado pela comprovação da diminuição da atividade da esfingomielinase em leucócitos isolados e/ou através da cultura de fibroblastos obtidos a partir de biópsia de pele (WASSERSTEIN, GOLDBOLD, McGOVERN, 2013).

Historicamente, a diferenciação em NPA e NPB, ocorre principalmente de acordo com a existência ou não de comprometimento neurológico. Porém, nas últimas décadas tem-se evidenciado casos de pacientes com NPB com um discreto comprometimento neurológico, mas sem o fenótipo completo da NPA, então se tem usado para estes indivíduos uma classificação distinta, NP

intermediária A/B (WASSERSTEIN et al., 2006; MIHAYLOVA et al., 2007; HOLLACK et al., 2012).

1.3 Incidência

Em função do tempo de vida reduzido e alta mortalidade, não existem dados sobre a incidência de NP tipo A. A incidência da NPB é estimada em 0.5 por 100.000 nascimentos, mas esta pode ser maior em determinadas populações ou subestimada em função de dificuldades para o seu diagnóstico (KINGMA, BODAMER, WIJBURG, 2015; ORPHANET, 2016). Considerando que esta é uma doença genética rara, onde muitas mutações são únicas e outras acontecem em grupos étnicos específicos, diferentes fenótipos da doença são gerados (McGOVERN et al., 2017). Esta diversidade de mutações e as suas freqüências dificultam uma conduta de divulgação de critérios diagnóstico da doença (RHEIN et al., 2015).

Na comunidade de judeus Ashkenazina existem três mutações comuns para SMPD1, este número passa de 2 a 3 casos para 100.000 nascimentos (SCHUCHMAN, 2007). Para termos deste estudo, vamos considerar a incidência da NPA, NPB e ASMD intermediária como de 0.5 para cada 100.000 nascimentos (McGOVERN et al., 2017).

1.4 Manifestações Clínicas da NPB

Pacientes com NPB apresentam fenótipo bastante heterogêneo, com grande variação de manifestações clínicas. Além do mais, a gravidade destas, também é variável, dificultando assim uma padronização que permita prever a evolução da doença (WASSERSTEIN et al., 2004).

Um dos estudos mais recentes sobre a NPB mostrou que os sintomas e sinais mais comuns em 59 pacientes avaliados foram: esplenomegalia (78%), hepatomegalia (73%), sangramentos (49%), epistaxe (29%), respiração curta (42%), infecções pulmonares (42%), dores nas articulações (39%), contusões (27%), dores de cabeça (24%), diarreia (20%) e fraturas ósseas (19%)

(McGOVERN et al., 2017). Atraso no crescimento e baixa estatura também foram sinais apresentados por pacientes com NPB (WASSERSTEIN et al., 2003). Já em relação aos exames laboratoriais, os pacientes com NPB apresentaram frequentemente trombocitopenia, colesterol HDL baixo, altos níveis de colesterol LDL e de triglicerídeos. Altos níveis da enzima quitotriosidase e função anormal do fígado também foram notados (McGOVERN et al., 2008).

A esplenomegalia, característica comum da NPB, é normalmente detectada. Biópsias de baço (principalmente feitas após sua remoção) apresentam infiltrado de macrófagos de aspecto espumoso gorduroso (SCHUCHMAN, DESNICK; 2013). O volume do baço tem sido relacionado com a gravidade de alguns aspectos da doença, como o aumento de volume do fígado, aumento de triglicerídeos e níveis altos de lipoproteínas, baixa concentração de hemoglobina, baixa contagem de células sanguíneas da série branca e alterações ósseas. A relação entre o tamanho do baço e a diminuição da densidade óssea em adultos e crianças com NPB indica que o volume do baço pode ser usado como um marcador da doença. O menor volume do baço está relacionado com melhora dos índices ósseos, confirmando a correlação entre o tamanho do baço e o envolvimento esquelético (McGOVERN et al., 2008).

Pacientes diagnosticados com NPB têm atraso na idade óssea, crescimento e altura abaixo dos padrões normais e retardo na puberdade. Pacientes adolescentes apresentam estas características, mas elas tendem a normalizar na idade adulta (McGOVERN, 2017). A idade esquelética pode ter um déficit de 2,5 anos em média. O nível de IGF-1 (insuline growth fator 1), normalmente apresenta-se abaixo dos valores padrão. A baixa estatura e o baixo peso são correlacionados com o aumento de volume dos órgãos como o fígado e o baço, com atraso na idade óssea e com os baixos níveis de IGF-1. Pacientes que apresentaram a mutação $\Delta R608$, diferentemente dos que apresentaram as demais mutações, mostraram altura e peso com padrões normais, hepatoesplenomegalia em menor grau, menor atraso na idade óssea e níveis de IGF-1 normais (WASSERSTEIN et al., 2003).

Problemas esqueléticos podem ser observados em grande parte dos pacientes com NPB. Isto pode ser constatado através de exames de densitometria óssea (BMD) e absorptiometria óssea (BMC). Dores nas costas e nas pernas são frequentemente relatados pelos pacientes. Osteoporose e osteopenia também são comuns. Problemas de coluna são mais comuns em crianças (WASSERSTEIN, GODBOLD, McGOVERN,2013).

Adultos e crianças podem ter um risco aumentado para o desenvolvimento de complicações clínicas relacionadas à osteoporose. Segundo WASSERSTEIN, GOLDBOLD e McGOVERN (2012) 43% dos pacientes que foram submetidos a exames para verificar o conteúdo e densidade óssea medidos através da coluna lombar, quadril e cabeça do fêmur, tiveram uma ou mais fraturas esqueléticas, sendo algumas patológicas. Estes achados sugerem que os pacientes com NP tipo B devem ter um acompanhamento clínico, referente à parte óssea e esquelética, mais rigoroso. Além disso, também deve haver um monitoramento dos padrões ósseos nos estudos clínicos sobre novas terapias para a NPB.

Disfunções hepáticas são comuns na NPB. Em um estudo de morbidade e mortalidade sobre a doença, houve registros de insuficiência hepática fulminante e também de cirrose após biópsia do órgão (McGOVERN et al.,2008; McGOVERN et al.,2013). Seguidamente é constatado também, através de exames laboratoriais, o aumento na taxa das enzimas hepáticas, como também de bilirrubina, confirmando a disfunção e indicando que a hepatomegalia resulta em sinais evidentes (McGOVERN,2008). A incidência significativa de hepatomegalia na NPB pode variar em determinadas populações e subpopulações. As doenças respiratórias e as hepáticas são a causa mais comum de morte na NPB (CASSIMAN et al., 2016).

A doença cardíaca, constatada por eletrocardiogramas alterados, está presente na NPB. Estas podem incluir bradicardia sinusal, hipertrofia ventricular esquerda e anormalidades de condução. Achados de doenças de válvulas cardíacas e das artérias coronárias foram constatados em casos de NPB. Trombocitopenia, anemia e leucopenia são anormalidades hematológicas também encontradas nos pacientes em questão e muitas vezes estão

associadas a episódios de sangramentos, requerendo medidas cabíveis a cada área afetada (McGOVERN et al., 2008).

A maioria dos pacientes apresenta doença respiratória, como consequência do acúmulo de gordura nas células dos alvéolos dos pulmões na NPB. Esta evidência clínica é confirmada com radiografias e tomografias de tórax de grande resolução. Episódios de infecções respiratórias são comuns e frequentes (MENDELSON et al., 2006).

A maioria dos pacientes com NPB sofre também de fadiga crônica e os problemas respiratórios podem dificultar atividades cotidianas. A esplenomegalia faz com que estes pacientes sejam desencorajados a participar de atividades aeróbicas, bem como de atividades com alto risco de trauma abdominal (WASSERSTEIN, GOLDBOLD, McGOVERN, 2013).

Os problemas mais comuns apresentados na versão intermediária da NP são os oftalmológicos e os neurológicos. A lesão macular do tipo “cherry red spot”, hipotonia, hiporeflexia, atraso cognitivo, alterações e atraso da fala (WASSERSTEIN et al., 2006), doença de Parkinson (HOLLACK et al., 2012), neuropatia periférica, depressão e psicose (LIDOVE, BELMATOUG, FROISSART, 2016) são as características mais relatadas na literatura.

Não foram encontrados relatos de alterações orais e dentárias, e nem de alterações craniofaciais nos pacientes com NPA e NPB, sendo este um aspecto a ser melhor estudado, uma vez que muitas doenças lisossômicas apresentam anormalidades importantes nessa área.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar e classificar as características dentais, bucais e craniofaciais dos pacientes com NPB.

2.2 Objetivos específicos

- Avaliar a condição dentária dos indivíduos afetados por NPB quanto à forma, número, cronologia de erupção dentária e alterações de estrutura;
- Avaliar a gravidade da doença cárie nesses indivíduos através do índice de CPOD;
- Avaliar a incidência de doenças periodontais, gengivite e periodontite;
- Avaliar a oclusão dentária e alterações esqueléticas craniofaciais;
- Avaliar a incidência de hábitos parafuncionais e bruxismo;
- Correlacionar a gravidade da doença de acordo com aspectos sistêmicos com os achados dento-faciais.

3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AINAMO, J.; BAY, I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. **Int Dent J**, v.25, n.4, Dec, p.229-35, 1975.

ANEJA, A.; SHARMA, A.; DALAL, A.; SONDHI, V. R542X mutation in SMPD1 gene: genetically novel mutation with phenotypic features intermediate between type A and type B Niemann--Pick disease. **BMJ Case Reports**. p.1-3, 2012.

CASSIMAN D.; PACKMAN S.; BEMBI B.; TURKIA H.; AL-SAYED M.; SCHIFF M.; et al. Cause of death in patients with chronic visceral and chronic neurovisceral acid sphingomyelinase deficiency (Niemann--Pick disease type B and variant): literature review and report of new cases. **Mol Genet Metab**, v.118, p. 206–213, 2016.

HOLLAK C.; DE SONNAVILLE E.; CASSIMAN D.; LINTHORST G.; GROENER J.; MORAVA E.; et al. Acid sphingomyelinase (ASM) deficiency patients in The Netherlands and Belgium: disease spectrum and natural course in attenuated patients. **Mol Genet Metab**, v.107, p.526–533, 2012.

KINGMA S.; BODAMER O.; WIJBURG F. Epidemiology and diagnosis of lysosomal storage disorders; challenges of screening. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab**, v. 29, p. 145–57, 2015.

LANGE,M. The Bruxism Status Examination Protocol – Guide to a structured examination. **Journal of Craniomandibular Function**, v.9, p.57-69, 2017.

LIDOVE O.; BELMATOUG N.; FROISSART R. Acid sphingomyelinase deficiency (Niemann--Pick disease type B) in adulthood: a retrospective multicentric study of 28 adult cases. **Rev Med Intern**, v.38, p.291-299, 2017.

LOWE,D.; MARTIN,F.; SARMS,F. Ocular manifestations of adult Niemann--Pick Disease: a case report. **Australian and New Zeland Journal of Ophthalmology**, v.14, p.41-47, 1986.

MENDELSON D.; WASSERSTEIN M.; DESNICK R.; GLASS R.; SIMPSON W.; SKLOOT G.; et al. Type B Niemann--Pick disease: findings at chest radiography, thinsection CT, and pulmonary function testing. **Radiology**, v. 45, p. 238-339, 2006.

McGOVERN, M.; et. al. A Prospective, Cross-sectional Survey Study of the Natural History of Niemann--Pick Disease Type B. **PEDIATRICS**, v. 122, p. 341-349, 2008.

McGOVERN, M.; AVETISYAN, R.; SANSON, B.; LIDOVE, O. Disease manifestations and burden of illness in patients with acid sphingomyelinase deficiency (ASMD). **Orphanet J Rare Dis**, v. 12, p. 41-54, 2017.

McGOVERN, M.; ARON, A.; BRODIE, S.; DESNICK, R.; WASSERSTEIN, M. Natural history of Type A Niemann--Pick disease – possible endpoints for therapeutic trials. **Neurology**, v. 66, p. 228-232, 2006.

McGOVERN, M. et.al. Consensus recommendation for a diagnostic guideline for acid sphingomyelinase deficiency. **Genetics in Medicine**.v.19.p.967-974, 2017.

MIHAYLOVA V.; HANTKE J.; SINIGERSKA I.; CHERNINKOVA S.; RAICHEVA M.; BOUWER S.; et al. Highly variable neural involvement in sphingomyelinase-deficient Niemann-Pick disease caused by an ancestral Gypsy mutation. **Brain**, v.130, p. 1050–61, 2007.

NEVILLE, B. **Patologia Oral e Maxilofacial**- 4ª Edição, Editora Elsevier..

NIEMANN A. Ein unbekanntes Krankheitsbild. **Jahrb. Kinderheilkd.** 79:1, 1914.

ORPHA.NET. Prevalence of rare diseases: Bibliographic data. **Orphanet Report Series**, Rare Diseases collection, v.1: Diseases in alphabetical order, 2016.

PICK L. Über die lipoidzellige splenohepatomegalie typus Niemann-Pick als Stoffwechselerkrankung. **Med. Klin**, 23:1483, 1927.

PICK L. Niemann-Pick's disease and other forms of so-called xanthomas. **Am. J. Med. Sci**, 185:601, 1933.

RHEIN C.; MUHLE C.; KORNHUBER J.; REICHEI M. Alleged detrimental mutations in the SMPD1 gene in patients with Niemann-Pick disease. **Int J Mol Sci**, v. 16, p. 13649–52, 2015.

SPENCE M.; CALLAHAN J. Sphingomyelin-Cholesterol Lipidoses: The Niemann-Pick Group of Diseases. New York, NY: McGraw-Hill; 1989.

SCHUCHMAN, E. The pathogenesis and treatment of acid sphingomyelinase deficient Niemann-Pick disease. **J Inher Metab Dis**. V.30, p.654–63, 2007.

SCHUCHMAN, E.; DESNICK, R. Types A and B Niemann-Pick Disease. **Mol Genet Metab**, v.120 (1-2), p. 27-33. 2017.

SCHUCHMAN, E., DESNICK R. Niemann-Pick disease types A and B: acid sphingomyelinase deficiencies. **The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease**. 8th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2001:3589–3610.

SCHUCHMAN E., DESNICK R. Niemann-Pick disease types A and B: acid

Sphingomyelinase deficiencies .**OMMBID-Theonline metabolic and molecular bases of inherited disease**. 2013.

SIMONARO, C.; DESNICK, R.; McGOVERN ,M.; WASSERSTEIN,M. The Demographics and Distribution of Type B Niemann--Pick Disease: Novel Mutations Lead to New Genotype/Phenotype Correlations. **Am. J. Hum. Genet**, v. 71, p. 1413-1419, 2002.

TOUSSAINT, M.; WORRET, W.; DROSNER ,M.; MARQUARDT,H. Specific skin lesions in a patient with Niemann--Pick disease. **British Journal of Dermatology**, v. 131, p.895-897, 1994.

VILLARRUBIA, J.; VELASCO-RODRIGUEZ, D.; PIRIS-VILLAESPESA,M.; CARO,M.; MÉNDEZ, G. e VALLÉS,A. Type B Niemann- Pick Disease. **British Journal of Hematology**, v.172, p. 840, 2015

WASSERSTEIN, M.; GODBOLD, J.; McGOVERN, M. Skeletal manifestations in pediatric and adult patients with Niemann- Pick Disease type B. **J Inherit Metab Dis**, v.36, p. 123-127, 2013.

WASSERSTEIN, M. et al. The Natural History of Type B Niemann--Pick Disease: Results From a 10- Year Longitudinal Study. **Pediatrics**, v.114, p.672-677, 2004.

WASSERSTEIN, M.et.al. Growth restriction in children with Type B Niemann--Pick Disease.**The Journal of Pediatrics**.v. 142, p.424-428, 2003.

WHO. World Health Organization.Oral Health Surveys. Basic Methods. Geneva: WHO, 1997.

4. ARTIGO CIENTÍFICO

TÍTULO: CARACTERÍSTICAS BUCAIS, DENTAIS E CRANIOFACIAIS DE PACIENTES COM A DOENÇA NIEMANN-PICK TIPO B

Periódico: Clinical Oral Investigations, Qualis A1, fator de impacto 2.453

Autores: Cláudia Viegas Bender, Heraldo Dias da Silveira, Natália Souza dos Santos, Juliano Cavagni, Angela Beatriz John, Carolina Fischinger Moura De Souza, Roberto Giugliani, Fernanda Visioli.

RESUMO

A deficiência da esfingomielinase ácida (ASMD) ou Doença de Niemann-Pick tipo B (NPB) é uma doença genética rara, autossômica recessiva, de depósito intracelular lisossomal. O depósito deste material é tóxico e causa aumento do tamanho celular, resultando em diversas alterações morfológicas e funcionais em órgãos e tecidos. O objetivo deste estudo foi avaliar o conjunto de informações e catalogar as características bucais, dentais e craniofaciais dos indivíduos acometidos por NPB. Este é um estudo transversal, observacional e analítico, composto por uma amostra de conveniência (n= 8), sendo que os indivíduos da pesquisa foram pacientes adultos e pediátricos com NPB. Os indivíduos foram submetidos a exames odontológicos para avaliação de incidência de cárie pelo índice de CPOD, assim como exames gengivais e periodontais para avaliação da incidência e severidade de doenças periodontais. Foram obtidos exames de imagem, radiografias panorâmicas e de perfil, para análise da condição dentária e alterações craniofaciais. Os participantes ainda responderam a questionários para análise do comprometimento sistêmico, de hábitos parafuncionais e bruxismo. Os dados coletados foram avaliados por medidas de frequência e variabilidade. Foram encontradas anomalias dentárias de tamanho, forma e número sendo agenesia e microdentes os achados predominantes. O CPOD médio foi de 11,75 ($\pm 8,1$). Apenas um paciente apresentou saúde periodontal, 100% dos indivíduos adultos apresentavam periodontite. Bruxismo foi constatado em 87,5% da amostra. O perfil convexo, a retrusão maxilar e mandibular foram os achados mais relevantes a partir da análise cefalométrica. Os resultados encontrados indicam que pacientes com NPB apresentam uma série de alterações bucais e craniofaciais.

Palavras-chave: Doença de Niemann-Pick tipo B; CPOD; doença periodontal; bruxismo; cefalometria.

INTRODUÇÃO

A deficiência da esfingomielinase ácida (ASMD) é uma doença genética rara, autossômica recessiva, de depósito lisossomal que é resultante de mutações no gene esfingomielina-fosfodiesterase 1 (SMPD1) localizado na região p.15.4 do cromossomo 11 (SPENCE, CALLAHAM, 1989; SCHUCHMAN, DESNICK, 2001). A deficiência desta enzima resulta em acúmulo tóxico intracelular da esfingomielina, principalmente em células do sistema fagocitário mononuclear (WASSERSTEIN et al., 2004, WASSERSTEIN, GODBOLD, McGOVERN,2013).

A doença afeta adultos e crianças e tem um amplo espectro de gravidade. A ASMD é progressiva, podendo reduzir a expectativa de vida (McGOVERN et al., 2017). A ASMD também é conhecida como Doença de Niemann-Pick, e é subclassificada em tipo A (NPA) e tipo B (NPB) (ANEJA et al.,2012). A incidência da NPB é estimada em 0.5 por 100.000 nascimentos, mas esta pode ser maior em determinadas populações ou subestimada em função de dificuldades para estabelecer o seu diagnóstico (KINGMA, BODAMER, WIJBURG, 2015; ORPHANET, 2016).

A NPB, geralmente, é a forma sem comprometimento neurológico, com manifestações mais brandas. Pacientes com NPB apresentam fenótipo bastante heterogêneo, e as principais manifestações clínicas são: hepatomegalia, esplenomegalia, trombocitopenia, infiltrados de histiócitos azul-escuro na medula óssea, e infiltrado pulmonar (VILLARUBIA et al., 2016). A gravidade destas manifestações também é variável, dificultando assim uma padronização que permita prever a evolução da doença (WASSERSTEIN et al.,2004). A maioria dos pacientes com NPB apresentam problemas esqueléticos, atraso na idade óssea, crescimento e altura abaixo dos padrões normais, além de um retardo na puberdade. No entanto, estas características tendem a normalizar-se na idade adulta (McGOVERN, 2017).

Os achados clínicos sugerem que os pacientes com NPB devem ter um acompanhamento rigoroso. No entanto, relatos na literatura sobre NPB não abordam análises orais e dentárias, nem alterações craniofaciais, mas este é um aspecto importante, uma vez que muitas doenças de acúmulo lisossômico apresentam anormalidades importantes nessa área. Assim, o objetivo deste

estudo é avaliar e classificar as características dentais, bucais e craniofaciais de indivíduos afetados pela NPB.

METODOLOGIA

Amostra

Este é um estudo transversal observacional analítico, composto por uma amostra de conveniência, sendo que os indivíduos da pesquisa são pacientes adultos e pediátricos diagnosticados com NPB. Os participantes foram convidados a colaborar com este estudo por meio do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e da associação de pacientes Niemann-Pick B RS. Foi critério de elegibilidade ter diagnóstico de NPB confirmado através de teste genético e/ou de atividade enzimática deficiente da esfingomielinase. Dos indivíduos elegíveis a participarem o estudo nenhum foi excluído.

Inicialmente foram explicados os objetivos e métodos da pesquisa e realizado o convite para participação no estudo. Todos os indivíduos que aceitaram participar do estudo assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Participantes menores de 18 anos assinaram o Termo de Assentimento e seus responsáveis assinaram o TCLE (Anexo 1). Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (nº3.329.059). Todos os dados coletados foram protegidos por confidencialidade.

Análise das Manifestações Sistêmicas

Foram coletadas informações sobre as manifestações sistêmicas a partir de exames descritos nos prontuários dos participantes, tais como: órgãos afetados e tamanhos deles, atividade da enzima esfingomielinase, entre outras.

Exame Clínico e Questionário

Os participantes foram entrevistados utilizando-se um questionário estruturado (Anexo 2). Integrantes da equipe treinados conduziram as entrevistas. O questionário incluiu informações a respeito de dados demográficos, socioeconômicos, hábitos de higiene bucal, histórico odontológico, histórico de tratamento odontológico, estado de saúde sistêmica e exposição a diferentes hábitos nocivos.

Os indivíduos foram examinados sentados em cadeiras odontológicas, com iluminação direcionada. O exame de mucosas, realizado por um único examinador, realizado mediante observação visual direta da cavidade bucal, com auxílio de espátula de madeira e luvas.

Para análise de CPO-D (índice de dentes cariados, perdidos e obturados) os critérios adotados neste estudo tomaram por base a 4ª edição do Oral Health Surveys – Basic Methods da Organização Mundial da Saúde (WHO, 1997).

As avaliações dos parâmetros clínicos periodontais foram realizadas utilizando-se sonda periodontal milimetrada (HuFriedy, PCP10-SE, Chicago, EUA), odontoscópio e pinça. Os exames foram realizados em todos os dentes presentes, exceto terceiros molares, em seis sítios por dente (mesio-vestibular, vestibular, disto-vestibular, disto-lingual, lingual e mesio-lingual). Foram avaliados os seguintes parâmetros: índice de placa visível (IPV), índice de sangramento gengival (ISG), fatores retentivos de placa, recessão gengival, profundidade de sondagem, sangramento à sondagem e nível de inserção clínica. Os pacientes foram diagnosticados de acordo com a nova Classificação Internacional das Doenças Periodontais (CATON et al., 2017).

Diagnóstico de Bruxismo

O protocolo para avaliação de bruxismo foi baseado no Bruxism Status Examination Protocol (BSEP), que é dividido em duas partes: relato da história do paciente e exame clínico. Os dados do histórico do paciente foram captados através de um questionário (Anexo 3) durante a entrevista. O exame clínico avaliou sinais relevantes ao diagnóstico de bruxismo como facetas de desgaste.

Análise Craniofacial e Exames Imaginológicos

Os indivíduos participantes do estudo foram submetidos a fotografias para registro de face. As fotografias extra-orais foram obtidas através de posição normal da cabeça, em postura normal, em norma frontal e perfil esquerdo e direito. As fotografias extraorais frontal e de perfil sofreram marcações de pontos tegumentares no software “Radiocef Studio 1,0 release 14” (Radio Memory Ltda., Belo Horizonte/MG, Brasil), com o objetivo de aferir determinadas medidas angulares e proporções faciais. Radiografias panorâmica e telerradiografia de perfil foram realizadas conforme protocolo de obtenção padrão em aparelho de radiologia oral. Foram avaliados os seguintes aspectos: simetria facial, relação maxilo-mandibular, oclusão, número de dentes e presença de alterações ósseas, bem como imagens sugestivas de lesões intraósseas.

Com as telerradiografias de perfil foram realizadas avaliações das proporções craniofaciais a partir de pontos anatômicos antropométricos. Os pontos de referência foram marcados para posterior realização das análises cefalométricas no software “Radiocef Studio 1,0 release 14” (Radio Memory Ltda., Belo Horizonte/MG). Foram selecionados métodos que abrangem medidas craniofaciais importantes e que visam uma descrição completa do crescimento e desenvolvimento craniofacial são eles: USP e McNamara. Os valores encontrados foram comparados com os valores de referências das referidas análises.

As radiografias panorâmicas foram avaliadas para detecção de alterações dentárias descritas como de desenvolvimento, associadas a número, tamanho, forma e estrutura dos dentes. Foram realizadas avaliações quanto à presença de áreas de desmineralização dentária, assim como possíveis alterações nos processos alveolares (reabsorções ósseas e/ou dentárias, lesões periapicais) e alterações ósseas, na articulação temporomandibular, seios maxilares e estruturas adjacentes.

RESULTADOS

Manifestações Sistêmicas

Foram incluídos no estudo 8 indivíduos com idade variável entre 6 e 48 anos, sendo a média de idade 24,5 anos. Seis destes tiveram diagnóstico de NPB confirmados antes dos 18 anos e 2 apenas na idade adulta. O abdômen aumentado e a baixa estatura foram os principais sinais observados e diarreia, vômito e cansaço eram os sintomas predominantes. Perda de peso, broncopneumonia e sangramento nasal também foram relatados. Metade da amostra mencionou ter recebido outro diagnóstico anterior ao de NPB.

Seis dos oito participantes estão realizando terapia de reposição enzimática (TRE). Portanto para a análise das manifestações sistêmicas foram avaliados os últimos exames realizados antes de ingressarem na TRE. Todos os indivíduos apresentaram hepatoesplenomegalia (Figura 1) e apenas um não teve este dado comprovado por exame de imagem até a data da coleta de dados apesar de aparentar ao exame físico (Tabela 1). A atividade da esfingomielinase foi baixa em todos os participantes ($0,114 \pm 0,078$ nmol/h/mL). Trombocitopenia foi constatada nos dois pacientes pediátricos mais jovens ($133.500 \pm 24,74$ /mm³) e nos dois pacientes mais velhos ($117.500 \pm 0,70$ /mm³). A taxa de colesterol HDL foi abaixo do padrão preconizado para 4 indivíduos, sendo 2 pediátricos e 2 adultos.

As alterações pulmonares foram avaliadas através de radiografia de tórax (n=2) e com tomografias computadorizadas sem contraste (n=6). Em 6 pacientes foi encontrado espessamento liso dos septos interlobulares, em 3 dos septos intralobulares. Comprometimento intersticial pulmonar difuso foi diagnosticado em 2 pacientes. Quatro indivíduos apresentaram nódulos pulmonares menores de 1 cm e um apresentou nódulo centrolobular. Aspecto de vidro fosco, consolidação e cisto foram achados em três pacientes. Em relação à topografia predominante das alterações, duas foram difusas e duas em lobos inferiores.

O exame radiográfico de mãos e punhos realizados nos pacientes pediátricos e mostrou atraso no crescimento entre 1 ano e 2 anos e 7 meses. A análise de densitometria foi realizada em 4 dos indivíduos adultos e destes, 3 apresentaram resultados dentro da normalidade.

Análise dos Hábitos de Higiene Bucal e Atividade de Cárie

Segundo a análise de questionário, a maioria dos portadores de NPB reportou fazer a higiene bucal (HB) sozinho, com escovas de dentes, mais de uma vez por dia, utilizar fio dental e alguns líquidos para bochecho. No entanto, o índice de placa visível (Tabela 2) encontrado não condiz com o relato de hábitos de HB de alguns dos indivíduos da amostra examinada ($27.15\% \pm 26.76$), assim como o ISG ($20.82\% \pm 33.64$).

O índice CPO-D foi mensurado em todos os participantes do estudo. O CPOD médio foi de $11.75 (\pm 8.1)$, variando entre 0 e 24 (Tabela 2). Sendo considerado muito alto para 5 indivíduos, alto para 2 indivíduos e muito baixo apenas para o caso 1 de acordo com a classificação proposta pela OMS. O índice foi composto principalmente por dentes obturados (média 7.25 ± 4.24), seguido por dentes cariados (média 3 ± 2.72). A experiência de cárie foi variável entre os participantes, sendo que a mais jovem apresentou CPOD 0, e como esperado a participante com maior idade apresentou o maior índice CPOD, sendo este 24.

*

Alterações Dentárias

Foram realizadas radiografias panorâmicas de toda a amostra do estudo. O indivíduo mais jovem apresentou todos os dentes decíduos e permanentes em formação, com exceção dos 3º molares, que de acordo com a idade cronológica, ainda não estão visíveis. Anomalias dentárias de tamanho, forma e número foram encontrados. Agenesia dentária, dentes menores do que os padrões esperados (microdentes) foram os achados predominantes (Tabela 2). Desconsiderando o caso 1 devido à idade, cinco pacientes (71.42% da amostra) apresentaram agenesias dentárias, principalmente de terceiros molares, e 4 (57.14%) anomalias de tamanho, com dentes menores do que o padrão em pelo menos 1 elemento dentário, principalmente em 2º molares (Figura 2). A hipomineralização foi observada em apenas um indivíduo em todos os seus 2º molares permanentes e nos 2º pré-molares superiores permanentes. Em relação à exfoliação e à erupção dentária, 3 participantes relataram atraso nestes processos e 4 não souberam relatar.

Diagnóstico de Bruxismo

O exame clínico para avaliação do Bruxismo contou com os 8 participantes do estudo. Apenas o segundo paciente mais jovem não teve o diagnóstico de bruxismo. Bruxismo definido noturno apareceu em 4 indivíduos, já o bruxismo provável noturno foi achado em três pacientes, ou seja, estes rangiam os dentes, pois foram achados sinais clínicos como facetas de desgaste, mas não sabiam relatar (Tabela 2).

Exame periodontal

As avaliações dos parâmetros clínicos periodontais foram realizadas nos 8 participantes do estudo. Apenas os três pacientes pediátricos (com idade entre 6 e 14 anos) não apresentaram quadro de periodontite estabelecida, sendo que apenas um apresentou saúde periodontal e os outros dois gengivite. Os indivíduos adultos foram todos diagnosticados com periodontite, mesmo o indivíduo que tem apenas 18 anos (Tabela 2). A paciente com mais idade já apresenta periodontite significativa, sendo estágio 3 grau C (Figura 2).

Análise cefalométrica

Foram avaliados 5 dos 8 participantes do estudo. Três pacientes foram excluídos desta avaliação porque realizaram tratamento ortodôntico prévio e não foi possível avaliar o exame cefalométrico anterior ao tratamento ortodôntico. Na avaliação do parâmetro A-N Perpendicular, 4 indivíduos apresentaram retrusão maxilar e apenas um paciente apresentou bom posicionamento maxilar. No parâmetro Prn (Sn-Ls), 3 pacientes apresentaram bom ângulo e 2 apresentaram ângulo nasolabial aberto. Na análise do Pog-N Perpendicular a retrusão mandibular predominou e apenas um paciente mostrou protrusão mandibular. Os ângulos avaliados em relação à posição dentária (Sf1/-A perpendicular e Iii-A-Pog) resultaram em bom posicionamento na maioria dos indivíduos, sendo que 2 apresentaram retrusão incisiva e apenas um teve protrusão incisiva. O perfil convexo foi predominante nos indivíduos com NPB, assim como a retrusão maxilar e mandibular e a classe II esquelética (Figura 1). Na aferição do ângulo 1/.NA, 3 pacientes mostraram bom posicionamento e 2 inclinação inferior. No ângulo /1NB 3 pacientes

apresentaram bom posicionamento, 1 com inclinação inferior e 1 com inclinação superior (Tabela 3).

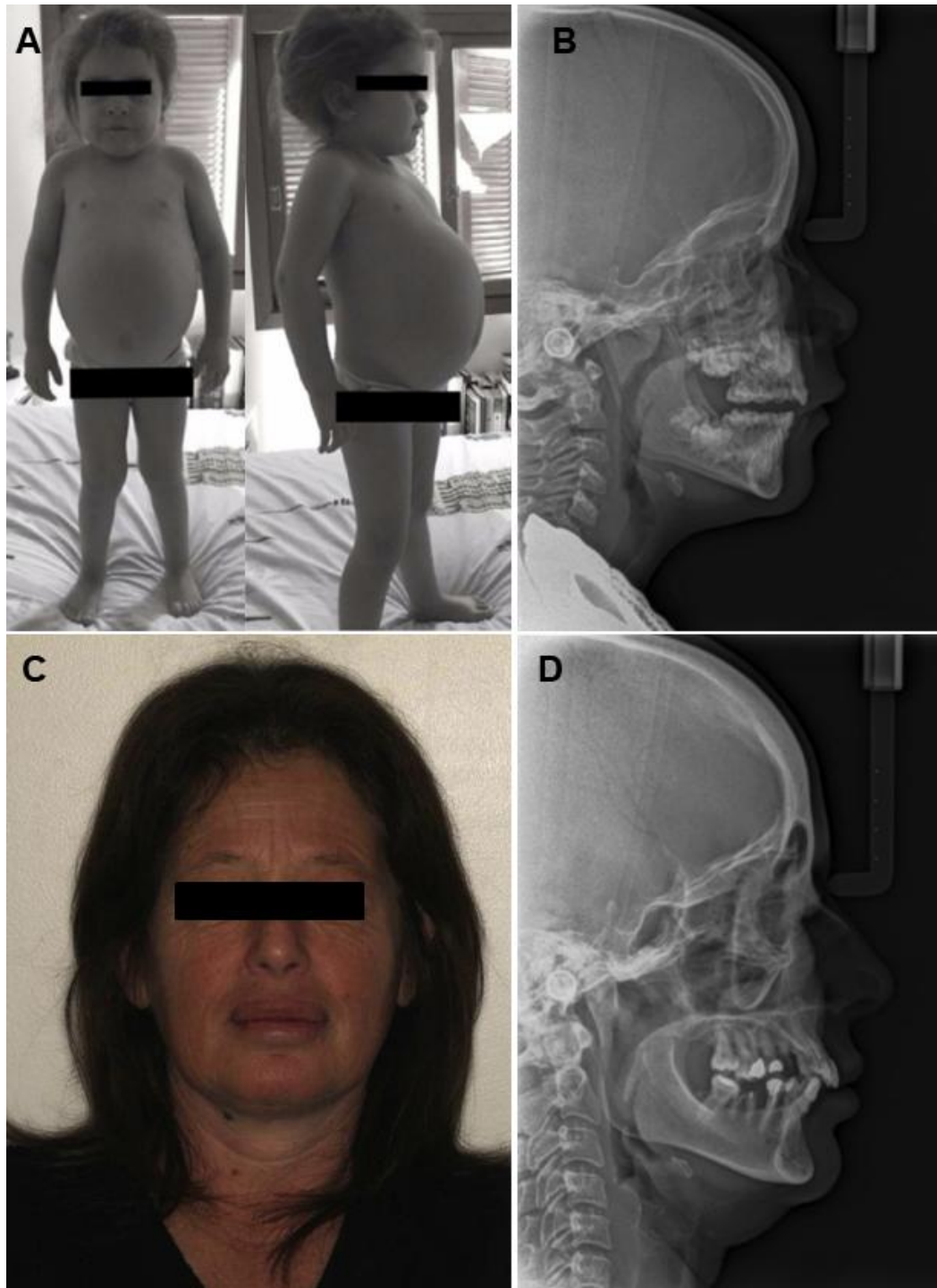


Figura 1. A) Caso 1, paciente pediátrica com aumento de volume do abdômen devido à hepatoesplenomegalia. B) Telerradiografia de perfil do caso 1 demonstrando retrusão mandibular e maxilar. C) Caso 8, aspecto facial demonstrando o perfil convexo. D) Telerradiografia de perfil do caso 8 demonstrando retrusão mandibular e maxilar.

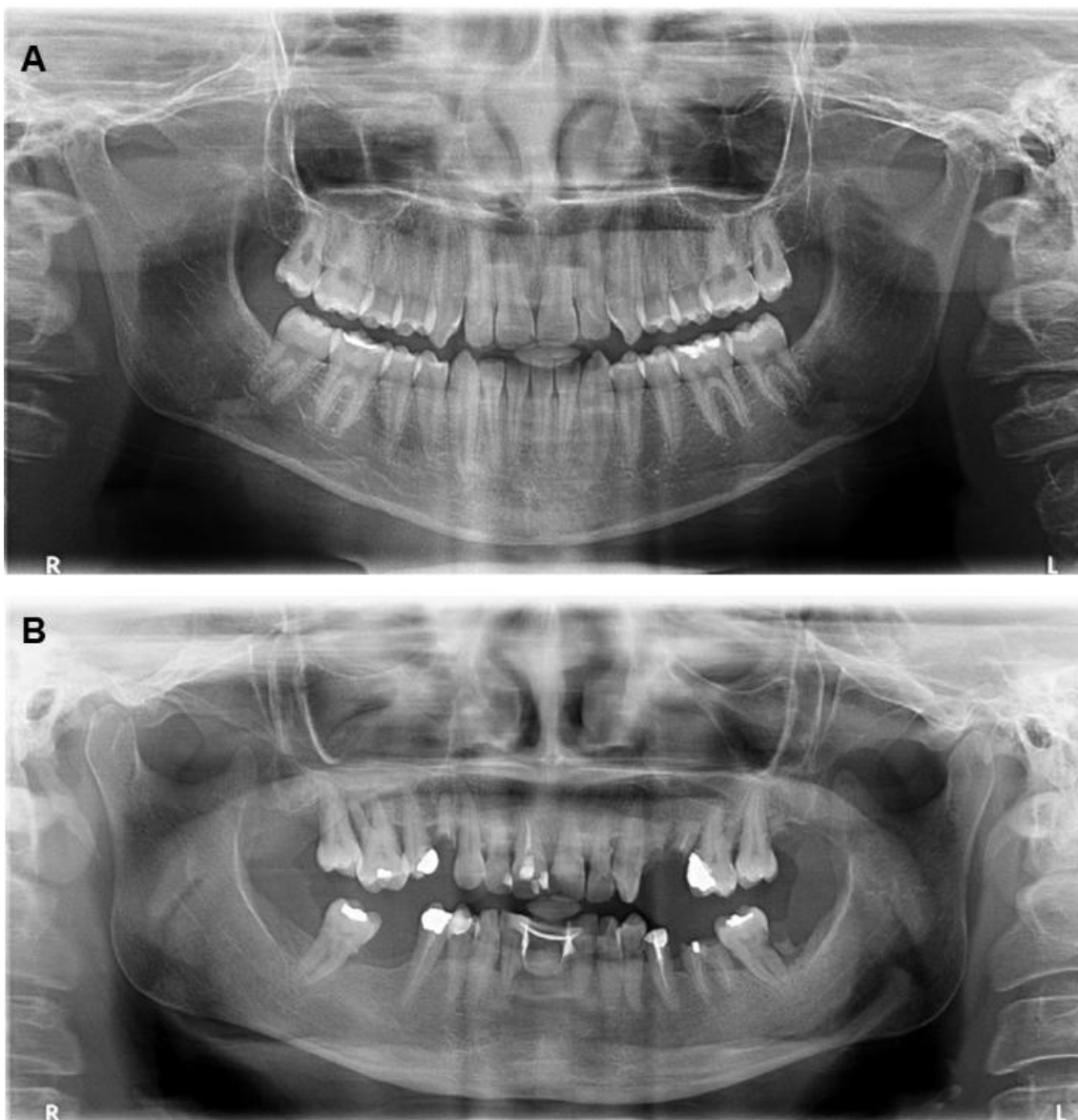


Figura 2. A) Radiografia panorâmica do caso 3, onde observa-se agenesia dos elementos 18, 28, 38 e 48 e microdontia dos elementos 17 e 27. B) Radiografia panorâmica do caso 8, onde se observa extensa perda óssea causada pela periodontite, numerosos dentes restaurados e restos radiculares.

Tabela 1. Características do acometimento sistêmico de indivíduos afetados por NPB.

Caso	Idade	Altura cm	Tamanho fígado cm ³	Tamanho baço cm ³	Atividade da esfingomielinase nmol/h/mL	Plaquetas/ mm ³	Densitometria	Atraso na idade óssea	Colesterol HDL-C
1	6a e 3m	87,2	2031	870	0,05	151.000	-	1a e 2m	18 mg/dL
2	9a e 6m	119	NI	NI	0,1	116.000	-	NI	NI
3	14a e 1m	139	2432	1824	NI	NI	-	2a e 7m	15 mg/dL
4	18a e 9m	164	2280	1015	0,1	156.000	Abaixo do esperado para idade	-	159 U/L
5	30a e 2m	165	1963	1265	NI	148.000	Dentro do esperado para idade	-	154 U/L
6	32a e 1m	176	4400	1580	0,07	173.000	NI	-	NI
7	36a e 9m	170	21,5 cm (crânio caudal)	19cm (eixo axial)	NI	117.000	Dentro do esperado para idade	-	21mg/dL
8	48a e 5m	150	3000	600	0,25	118.000	Dentro do esperado para idade	-	28 mg/dL

NI, não informado; HDL-C, High-density lipoprotein cholesterol

Tabela 2. Características dentárias e de saúde oral dos indivíduos afetados por NPB.

Amostra		Experiência de Cárie				Saúde Periodontal			Bruxismo		Alterações Dentárias	
Caso	Idade	Cariados	Perdidos	Obturados	CPOD	ISG	IPV	Diagnóstico	Provável D/N	Definido D/N	Ageneias (dentes)	Alterações/ Anomalias
1	6a e 3m	0	0	0	0	0%	0%	Saúde periodontal	SIM/NÃO	NÃO/SIM	-	-
2	9a e 6m	6	0	4	10	33%	23%	Gengivite	NÃO/NÃO	NÃO/NÃO	18, 28, 38 e 48	-
3	14a e 1m	1	0	4	5	10.71%	22.32%	Gengivite	SIM/SIM	NÃO/NÃO	18, 28, 38 e 48	Microdentes (17 e 27)
4	18a e 9m	5	2	11	18	7.40%	21.29%	Periodontite estágio 1, grau B	SIM/NÃO	NÃO/SIM	32	Microdentes (18)
5	30a e 2m	0	3	12	15	10.34%	25.86%	Gengivite/ Periodontite estágio 2, grau B	SIM/NÃO	NÃO/SIM	-	Microdentes (18 e 28)
6	32a e 1m	5	0	12	17	5.17%	31.03%	Periodontite estágio 2, grau B	SIM/SIM	NÃO/NÃO	28, 38 e 48	Microdentes (18, 17 e 27) Áreas de Hipomineralização
7	36a e 9m	1	0	4	5	0%	7.03%	Periodontite estágio 1, grau B	NÃO/NÃO	SIM/SIM	-	-
8	48a e 5m	6	7	11	24	100%	88.63%	Gengivite/Periodontite estágio 3, grau C	NÃO/SIM	NÃO/NÃO	18 e 48	-

CPOD, Dentes Cariados, Perdidos e Obturados; IPV, índice de Placa Visível; ISG, Índice de Sangramento Gengival; N, Noturno; D, Diurno.

Tabela 3. Características cefalométricas dos indivíduos afetados por NPB.

Parâmetros/ Casos Análise Mc Namara	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 5	Caso 8
A-N Perpendicular	0.31 mm retrusão maxilar	3.00 mm bom posicionamento	- 1.23 mm retrusão maxilar	- 1.01 mm retrusão maxilar	0.37 mm retrusão maxilar
Prn. (Sn-Ls)	126.56° nasolabial aberto	121.82° nasolabial aberto	112.77° bom ângulo	113.17° bom ângulo	113.39° bom ângulo
Pog-N Perpendicular	- 9.29 mm retrusão mandibular	- 5.21 mm retrusão mandibular	- 5.94 mm retrusão mandibular	4.87 mm protusão maxilar	- 1.84 mm retrusão mandibular
Sf1/A-A Perpendicular	1.67 mm retrusão incisiva	3.33 mm bom posicionamento	4.14 mm bom posicionamento	3.75 mm bom posicionamento	7.63 mm protusão incisiva
lii - (A-Pog)	1.08 mm bom posicionamento	3.45 mm bom posicionamento	1.60 mm bom posicionamento	- 0.79 mm retrusão incisivos inferiores	1.64 mm bom posicionamento
Análise USP					
N-A. Pog	12.33° perfil convexo	12.9° perfil convexo	3.96° perfil convexo	-7.16 ° perfil côncavo	2.92° perfil convexo
SNA angle	79.74° retrusão maxilar	81.00° bom posicionamento	83.26° bom posicionamento	77.13° retrusão maxilar	75.94° retrusão maxilar
SNB angle	73.61° retrusão mandibular	74.96° retrusão mandibular	80.86 ° bom posicionamento	78.07° retrusão mandibular	71.86° retrusão mandibular
ANB angle	6.13° classe II esquelética	6.04° classe II esquelética	2.40° classe I esquelética	-0.94° classe III esquelética	4.08° classe II esquelética
1/.NA	7.17° inclinação inferior	10.50° inclinação inferior	21.74° bom posicionamento	20.71° bom posicionamento	25.78° bom posicionamento
/1.NB	22.71° bom posicionamento	26.91° bom posicionamento	22.71° bom posicionamento	9.42° inclinação inferior	30.52° inclinação superior

DISCUSSÃO

Diferentemente de outras doenças genéticas raras de depósito, não existem relatos sobre as características bucais, dentais e craniofaciais da doença de Niemann-Pick tipo B. Visto que, o sistema estomatognático faz parte do indivíduo como um todo, os achados clínicos deste estudo podem ter relação direta com alterações sistêmicas já comprovadas cientificamente na NPB. Assim como na literatura prévia sobre NPB, também foram encontrados nos participantes deste estudo hepatoesplenomegalia, hiperlipidemia, envolvimento pulmonar, plaquetopenia e alterações de crescimento (McGOVERN et al., 2008).

Sabe-se que há envolvimento esquelético na doença de NPB, verificado através da análise de densidade óssea (BMD- bone mineral density) e conteúdo mineral ósseo (BMC- bone mineral content). A maioria dos adultos com NPB apresenta osteopenia ou osteoporose em um ou mais locais (WASSERSTEIN et al., 2013). No entanto, apenas 1 dos adultos desta amostra apresentou densidade óssea abaixo do esperado. Nos dois pacientes pediátricos em que o exame radiográfico de mãos e punhos foi realizado observou-se atraso na idade óssea entre 1 ano e 2 meses e 2 anos e 7 meses, se enquadrando em dados já publicados anteriormente, que mostraram uma média de 1.6 anos de atraso (WASSERSTEIN, GODBOLD, McGOVERN, 2013). Já foi observado que os níveis do fator de crescimento IGF-1 (Insulin-like growth factor-1), que possui importante papel no desenvolvimento, encontram-se diminuídos em indivíduos com NPB, o que foi diretamente associado com baixa estatura, baixo peso, volume dos órgãos aumentados e atraso na idade óssea (WASSERSTEIN et al., 2003).

Apesar de a maioria dos adultos desta amostra apresentarem resultados normais na análise de densitometria, foram encontradas alterações nos ossos maxilares detectadas a partir das análises cefalométricas. A retrusão maxilar e mandibular, assim como a classe II esquelética, e o perfil convexo foram predominantes nos indivíduos com NPB. Não existem estudos prévios na literatura para comparação destes achados cefalométricos. Podemos inferir que a diminuição dos níveis de IGF-1 (detectado em estudo prévio da literatura)

pode ter interferido com o desenvolvimento e crescimento dos ossos gnáticos, devido à importância desse fator no desenvolvimento ósseo e diferenciação osteoblástica (YAKAR, WERNER & ROSEN, 2018). Além da importância de IGF-1 no desenvolvimento e remodelação óssea, o IGF-1 também apresenta importante função durante a diferenciação odontoblástica e formação da raiz dentária, estimulando a diferenciação de células-tronco de origem pulpar e da papila dentária (MA et al., 2016; ALKHAROBI et al., 2016; HUANG et al., 2018). Dessa forma, possivelmente as agenesias dentárias, microdontia e as alterações nos processos de erupção e exfoliação dentária detectados na amostra estudada também podem ser, pelo menos parcialmente, explicadas pela diminuição de IGF-1 em indivíduos com NPB. Desconsiderando o caso 1, que ainda não apresenta idade suficiente para detecção dos germes dos terceiros molares, a agenesia dentária foi detectada em 71,42% da amostra, sendo composta principalmente pela agenesia de terceiros molares (57,14% da amostra). Estudos populacionais mostraram que a agenesia de terceiros molares varia entre 38,4% e 46,7%, sendo mais prevalente na maxila e em mulheres, porém estas associações não foram detectadas nesta amostra de NPB (SUJON, ALAM, RAHMAN, 2016; SINGH et al., 2017).

A experiência de cárie apontada neste estudo pelo índice CPOD pode ser considerada alta, acima da média da população brasileira no que diz respeito aos pacientes pediátricos. A média CPOD dos pacientes pediátricos incluídos na nossa amostra foi 5, enquanto que o CPOD médio para indivíduos de 5 a 19 anos das regiões sul e sudeste (origem dos participantes do nosso estudo) no último levantamento de saúde bucal (2010) da população brasileira foi 2,19. O CPOD médio da nossa amostra adulta foi 15,8 (média de idade 33,23 anos) enquanto que no levantamento populacional de 2010 foi 16,11 para indivíduos de 35 a 44 anos (Pesquisa Nacional de Saúde Bucal do Ministério da Saúde, 2010). Não foram observadas anomalias de estrutura dentária que justificassem maior predisposição à doença cárie, com exceção para o caso 6 que apresentava áreas de hipomineralização. Assim como esperado, o fator idade dos indivíduos foi relevante nesta análise, devido ao caráter cumulativo deste índice. O paciente de maior idade teve maior índice CPOD, enquanto que o mais novo apresentou CPOD zero.

A plaquetopenia tende a aumentar com o passar dos anos nos indivíduos com NPB (WASSERSTEIN et al.,2004) e isto reflete clinicamente em maior número de infecções, principalmente no trato respiratório, e em episódios de sangramento. Leucopenia também aumenta proporcionalmente ao longo do tempo trazendo por consequência uma baixa imunidade para estes indivíduos. Sendo assim, podemos estabelecer uma correlação entre estes parâmetros e a alta prevalência de doença periodontal da nossa amostra, visto que essas são patologias infecto-inflamatórias. Foi observado também que a gravidade da doença periodontal aumentou com a idade destes pacientes, confirmando a característica degenerativa e cumulativa desta doença lisossômica. Além do mais, o cansaço crônico, limitações físicas e/ou sociais e dificuldade na realização de tarefas rotineiras (McGOVERN et al., 2017), usualmente reportados por estes indivíduos, podem refletir na realização da higiene bucal e contribuir para o alto índice de doença periodontal encontrado nesta amostra. Temos que considerar também que o indivíduo que apresentou gengivas saudáveis, tinha a sua higiene bucal realizada por seus pais e/ou responsáveis. O caso que apresentou gengivite/periodontite estágio 3 grau C, apresenta maior idade em comparação aos outros (48 anos), mora num lugar com escassez de recursos e com poucas opções para tratamentos odontológicos, tem baixa escolaridade, condições financeiras limitadas e reportou histórico de doença periodontal na família.

A baixa imunidade, a tendência a sangramentos e a alteração na coagulação podem ter relação com o desenvolvimento da doença periodontal, mas apenas estudos maiores e de acompanhamento à longo prazo poderão confirmar se a NPB é um fator de risco para doença periodontal. No entanto, podemos preconizar que questões que envolvem as doenças periodontais como hábitos de higiene devem ser mais bem monitoradas nestes indivíduos.

O bruxismo foi diagnosticado em 7 dos 8 indivíduos avaliados através de questionário específico e exame clínico intra e extra-oral. Esta parafunção de apertar e/ou ranger os dentes durante o dia e/ou noite pode estar relacionada a causas patológicas e/ou psicológicas como: elevado estresse, problemas psicológicos, tratamentos psicoterapêuticos prévios entre outras (LANGE, 2017). O fato da doença genética NPB ser degenerativa, não ter cura e exigir

idas seguidas a serviços de saúde pode ser causa de estresse e depressão. Além do mais, hábitos como roer unhas, mascar chicletes com frequência, morder lábios, bochechas e canetas também influenciam no bruxismo. Neste estudo pelo menos um hábito parafuncional foi encontrado em cada indivíduo examinado.

Desenvolver pesquisas científicas na temática de doenças raras apresenta uma série de limitações e dificuldades inerentes: tamanho da amostra, variabilidade no fenótipo, aspectos psicológicos dos pacientes, familiares e/ou cuidadores, bem como colaboração e aceitação dos próprios pacientes. Portanto, ressaltamos a importância da realização de estudos multicêntricos possibilitando um número amostral maior que objetivem mostrar e classificar mais claramente as características das doenças raras, já que os fenótipos são variados. Além disso, este é um estudo transversal. O fato de não ter sido feito um acompanhamento longitudinal das características dentais, bucais e craniofaciais desta amostra desde a determinação do diagnóstico de NPB até o momento do exame clínico e coleta de dados para esta pesquisa faz com que não seja possível estabelecer uma relação de causalidade direta entre os achados clínicos que observamos e a doença de NPB. Apesar das limitações deste estudo é importante considerarmos que neste contexto das doenças raras, os estudos desenvolvidos são de extrema importância, já que faltam até mesmo dados básicos para a caracterização inicial destas enfermidades.

Com base nos achados clínicos deste estudo, podemos concluir que indivíduos com a doença Niemann-Pick tipo B apresentam, além de várias manifestações sistêmicas, diversas alterações na sua saúde oral, desde maior prevalência de doença infecto-inflamatória como doença periodontal, até alterações estruturais e esqueléticas. É necessária a conscientização da necessidade da prevenção, avaliação e tratamento, seja ele preventivo ou restaurador destes indivíduos. Enquanto não há cura, os cuidados paliativos e que garantam uma mínima qualidade de vida para todos os raros devem ser priorizados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AINAMO, J.; BAY, I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. **Int Dent J**, v.25, n.4, Dec, p.229-35. 1975.

ALKHAROBI H, ALHODHODI A, HAWSAWI Y, ALKAFAJI H, DEVINE D, EL-GENDY R, BEATTIE J. IGF1BP-2 and -3 co-ordinately regulate IGF1 induced matrix mineralisation of differentiating human dental pulp cells. **Stem Cell Res**, v. 17, p.517-522, 2016

ANEJA, A.; SHARMA, A.; DALAL, A.; SONDHI, V. R542X mutation in SMPD1 gene: genetically novel mutation with phenotypic features intermediate between type A and type B Niemann--Pick disease. **BMJ Case Reports**, 2012.

CASSIMAN, D.; PACKMAN S.; BEMBI B.; TURKIA H.; AL-SAYED M.; SCHIFF M.; et.al. Cause of death in patients with chronic visceral and chronic neurovisceral acid sphingomyelinase deficiency (Niemann--Pick disease type B and variant): literature review and report of new cases. **Mol Genet Metab**.118:206--3.2016.

HOLLAK C.; DE SONNAVILLE E.; CASSIMAN D.; LINTHORST G.; GROENER J.; MORAVA E.; et.al. Acid sphingomyelinase (ASM) deficiency patients in The Netherlands and Belgium: disease spectrum and natural course in attenuated patients. **Mol Genet Metab**.;107:526--33 .2012.

HUANG H, WANG J, ZHANG Y, ZHU G, LI YP, PING J, CHEN W. Bone resorption deficiency affects tooth root development in RANKL mutant mice due to attenuated **IGF-1** signaling in radicular odontoblasts. **Bone**. 2018 Sep, p.114:161-171. Sep 2018.

http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf. Accessed 5 May 2015.

KINGMA S.; BODAMER O.; WIJBURG F. Epidemiology and diagnosis of lysosomal storage disorders; challenges of screening. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab**.;29:145--57. 2015

LANGE,M. The Bruxism Status Examination Protocol – Guide to a structured examination. **Journal of Craniomandibular Function**, v.9, p.57-69. 2017.

LIDOVE O.; BELMATOUG N.; FROISSART R. Acid sphingomyelinase deficiency (Niemann--Pick disease type B) in adulthood: A retrospective multicentric study of 28 adult cases. **Rev Med Intern**. 2016.

LOWE,D.; MARTIN,F.; SARKS,F. Ocular manifestations of adult Niemann--Pick Disease: a case report. **Australian and New Zealand Journal of Ophthalmology**. V.14, p.41-47, 1986.

MA S, LIU G, JIN L, PANG X, WANG Y, WANG Z, YU Y, YU J. **IGF-1/IGF-1R/hsa-let-7c** axis regulates the committed differentiation of stem cells from apical papilla. **Sci Rep**. 11;6:36922,. Nov 2016.

MENDELSON D.;WASSERSTEIN M.; DESNICK R.; GLASS R.; SIMPSON W.; SKLOOT G.;ET AL. Type B Niemann--Pick disease: findings at chest radiography, thinsection CT, and pulmonary function testing. **Radiology**.;238:339–45, 2006.

McGOVERN, M. et. al. A Prospective, Cross-sectional Survey Study of the Natural History of Niemann--Pick Disease Type B. **PEDIATRICS** .v. 122. p. e341-349. 2008.

McGOVERN, M.; AVETISYAN,R.; SANSON, B.; LIDOVE,O. Disease manifestations and burden of illness in patients with acid sphingomyelinase deficiency (ASMD). **Orphanet J Rare Dis**. v. 12. p. 41. 2017.

McGOVERN, M.; ARON,A.;BRODIE,S.; DESNICK,R.; WASSERSTEIN,M. Natural history of Type A Niemann--Pick disease – possible endpoints for therapeutic trials. **Neurology**, v. 66, p. 228-232. 2006.

McGOVERN, M. et al. Consensus recommendation for a diagnostic guideline for acid sphingomyelinase deficiency. **Genetics in Medicine**.v.19.p.967-974, 2017.

MIHAYLOVA V.; HANTKE J.; SINIGERSKA I.; CHERNINKOVA S.; RAICHEVA M.; BOUWER S.; et al. Highly variable neural involvement in sphingomyelinase-deficient Niemann-Pick disease caused by an ancestral Gypsy mutation. **Brain**.v.130:1050–61, 2007.

NEVILLE, B. **Patologia Oral e Maxilofacial**- 4^a Edição, Editora Elsevier.

NIEMANN A. Ein unbekanntes Krankheitsbild. **Jahrb. Kinderheilkd.**79:1.1914.

ORPHA.NET. Prevalence of rare diseases: Bibliographic data. **Orphanet Report Series**, Rare Diseases collection, Number 1: Diseases in alphabetical order.2016.

PICK L. Über die lipoidzelligesplenohepatomegalietypusNiemann-Pick alsstoffwechselerkrankung. **Med. Klin.**;23:1483. 1927.

PICK L. Niemann--Pick's disease and other forms of so-called xanthomases. **Am. J. Med. Sci.**;185:601.1933.

RHEIN C.; MUHLE C.; KORNHUBER J.; REICHEI M. Alleged detrimental mutations in the SMPD1 gene in patients with Niemann--Pick disease. **Int J Mol Sci**;16:13649–52, 2015.

SPENCE M.; CALLAHAN J. Sphingomyelin-Cholesterol Lipidoses: The Niemann- Pick Group of Diseases. New York, NY: McGraw–Hill; 1989.

SCHUCHMAN E.;The pathogenesis and treatment of acid sphingomyelinase deficient Niemann--Pick disease. **J Inherit Metab Dis.**;30:654–63, 2007.

SCHUCHMAN, E.; DESNICK, R. Types A and B Niemann-- Pick Disease. **Mol Genet Metab**.v.120 (1-2), p. 27-33. 2017.

SCHUCHMAN,E., DESNICK R. Niemann--Pick disease types A and B: acid sphingomyelinase deficiencies. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et. **The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease**. 8th ed. New York, NY: McGraw–Hill; 2001:3589–3610.

SCHUCHMAN E., DESNICK R. Niemann--Pick disease types A and B: acid Sphingomyelinase deficiencies. **OMMBID-Theonline metabolic and molecular bases of inherited disease**. 2013.

SIMONARO, C.; DESNICK, R.; McGOVERN, M.; WASSERSTEIN, M. The Demographics and Distribution of Type B Niemann--Pick Disease: Novel Mutations Lead to New Genotype/Phenotype Correlations. **Am. J. Hum. Genet.** v. 71, p. 1413-1419. 2002.

SINGH, N.; CHAUDHARI, S.; CHAUDHARI, R.; NAGARE, S.; KULKARNI, A.; PARKARWAR, P. A radiographic survey of agenesis of the third molar: A panoramic study. **J. Forensic. Dent. Sci.**.v. 9, p. 130-134. 2017.

SUJON, M.K.; ALAM, M.K.; RAHMAN, S.A. Prevalence of Third Molar Agenesis: Associated Dental Anomalies in Non-Syndromic 5923 Patients. **PLoS One**. V. 11, p. e0162070. 2016.

TOUSSAINT, M.; WORRET, W.; DROSNER, M.; MARQUARDT, H. Specific skin lesions in a patient with Niemann--Pick disease. **British Journal of Dermatology**, v. 131, p. 895-897, 1994.

VILLARRUBIA, J.; VELASCO-RODRIGUEZ, D.; PIRIS-VILLAESPESA,M.; CARO,M.; MÉNDEZ, G. e VALLÉS,A. Type B Niemann- PickDisease. **British Journal of Haematology**, v.172, p. 840. 2015

WASSERSTEIN, M.; GODBOLD, J.; McGOVERN, M. Skeletal manifestations in pediatric and adult patients with Niemann- Pick Disease type B. **J Inherit Metab Dis**, v.36, p. 123-127, 2013.

WASSERSTEIN, M. et al. The Natural History of Type B Niemann--Pick Disease: Results From a 10- Year Longitudinal Study. **Pediatrics**, v.114; e672-e677, 2004.

WASSERSTEIN, M.et.al. Growth restriction in children with Type B Niemann--Pick Disease.**The Journal of Pediatrics**.v. 142, p.424-428, 2003.

WHO, World Health Organization.**Oral Health Surveys**. Basic Methods. Geneva: WHO, 1997.

YAKAR, S., WERNER, H., E ROSEN, C. J. (2018). Insulin-like growth factors: actions on the skeleton. **Journal of Molecular Endocrinology**, 61(1), T115–T137. doi:10.1530/jme-17-0298

5. ANEXO 1 – TCLE e TALE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – adultos

Nº do projeto GPPG 2018-0458

CAAE 03204718.6.0000.5327

Título do Projeto: Características bucais, dentais e craniofaciais de pacientes com a doença de NiemannPick tipo B

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa cujo objetivo é avaliar o efeito da doença Niemann-Pick B no desenvolvimento craniofacial e saúde oral. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Serviço de Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e Centro de Pesquisa Experimental do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Se você aceitar participar da pesquisa, os procedimentos envolvidos são os seguintes: responder a questionários sobre saúde da boca e sociodemográficos. Serão realizados exames clínicos da boca e de imagem do rosto. Além disso, informações sobre o histórico e exames da doença de Niemann-Pick tipo B do participante serão obtidas a partir do prontuário do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Estas avaliações serão realizadas na Faculdade de Odontologia da UFRGS e terá em torno de uma hora.

Os possíveis riscos ou desconfortos decorrentes da participação na pesquisa são aqueles decorrentes à realização de uma radiografia (onde há exposição à radiação) e de um exame odontológico comum. Serão utilizados materiais descartáveis e esterilizados, portanto, sem riscos adicionais. Outro possível desconforto é tempo necessário para responder aos questionários.

Os possíveis benefícios decorrentes da participação na pesquisa são o acesso ao diagnóstico e monitoramento de qualquer condição bucal relacionada à Doença de Niemann-Pick tipo B. Além disso, tem como benefício indireto o conhecimento adquirido com este estudo que poderá contribuir para melhor entender, tratar e prevenir as doenças da boca e condições craniofaciais associadas a esta doença genética rara, podendo beneficiar futuros pacientes. Caso seja identificada alteração em algum destes exames realizados na pesquisa, você será encaminhado para atendimento adequado.

A participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir após a assinatura desse Termo, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela participação na pesquisa e não haverá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos.

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante da pesquisa, você receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a

identificação dos participantes, ou seja, os nomes não aparecerão na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com a pesquisadora responsável, Fernanda Visioli, pelo telefone (051) 981378940, e com a pesquisadora Cláudia Viegas Bender, pelo telefone (051) 998352233 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2227, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e seu responsável e outra para os pesquisadores.

Nome do participante da pesquisa:

Assinatura (*se aplicável*)

Nome do responsável

Assinatura

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

Assinatura

Local e Data: _____

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - responsáveis

Nº do projeto GPPG 2018-0458

CAAE 03204718.6.0000.5327

Título do Projeto: Características bucais, dentais e craniofaciais de pacientes com a doença de NiemannPick tipo B

A pessoa pela qual você é responsável está sendo convidada a participar de uma pesquisa cujo objetivo é avaliar o efeito da doença Niemann-Pick B no desenvolvimento craniofacial e saúde oral. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Serviço de Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e Centro de Pesquisa Experimental do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Se você autorizar a participação na pesquisa, os procedimentos envolvidos são os seguintes: responder a questionários sobre saúde da boca e sociodemográficos. Serão realizados exames clínicos da boca e de imagem do rosto. Além disso, informações sobre o histórico e exames da doença de Niemann-Pick tipo B do participante serão obtidas a partir do prontuário do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Estas avaliações serão realizadas na Faculdade de Odontologia da UFRGS e terá em torno de uma hora.

Os possíveis riscos ou desconfortos decorrentes da participação na pesquisa são aqueles decorrentes à realização de uma radiografia (onde há exposição à radiação) e de um exame odontológico comum. Serão utilizados materiais descartáveis e esterilizados, portanto, sem riscos adicionais. Outro possível desconforto é tempo necessário para responder aos questionários.

Os possíveis benefícios decorrentes da participação na pesquisa são acesso ao diagnóstico e monitoramento de qualquer condição bucal relacionada à Doença de Niemann-Pick tipo B. Além disso, tem como benefício indireto o conhecimento adquirido com este estudo que poderá contribuir para melhor entender, tratar e prevenir as doenças da boca e condições craniofaciais associadas a esta doença genética rara, podendo beneficiar futuros pacientes. Caso seja identificada alteração em algum destes exames realizados na pesquisa, o participante será encaminhado para atendimento adequado.

A participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não autorizar a participação, ou ainda, retirar a autorização após a assinatura desse Termo, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que o participante da pesquisa recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela participação na pesquisa e não haverá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos.

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante da pesquisa, o participante receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, os nomes não aparecerão na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com a pesquisadora responsável, Fernanda Visioli, pelo telefone (051) 981378940, e com a pesquisadora Cláudia Viegas Bender, pelo telefone (051) 998352233 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2227, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e seu responsável e outra para os pesquisadores.

Nome do participante da pesquisa:

Assinatura (*se aplicável*)

Nome do responsável

Assinatura

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

Assinatura

Local e Data: _____

TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DO MENOR

Título do projeto: Características bucais, dentais e craniofaciais de pacientes com a doença NiemannPick tipo B

Pesquisador responsável: Fernanda Visioli

Pesquisador participante: Cláudia Viegas bender

Instituição: Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) / Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

Telefone celular do pesquisador para contato (inclusive a cobrar): (51) 981378940 (Fernanda); (51) 998352233 (Cláudia)

Informação geral: O assentimento informado para a criança/adolescente não substitui a necessidade de consentimento informado dos pais ou responsáveis.

O assentimento significa que você concorda em participar de uma pesquisa. Serão respeitados seus direitos e você receberá todas as informações por mais simples que possam parecer. Pode ser que este documento denominado TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO contenha palavras que você não entenda. Por favor, peça ao responsável pela pesquisa ou à equipe do estudo para explicar qualquer palavra ou informação que você não entenda claramente.

Você está sendo convidado para participar da pesquisa “Características bucais, dentais e craniofaciais de pacientes com a doença NiemannPick tipo B” Seus pais permitiram que você participe. Queremos saber quais os efeitos dessa doença no seu desenvolvimento e na sua saúde oral. Você não precisa participar da pesquisa se não quiser, é um direito seu, e não terá nenhum problema se desistir.

A pesquisa será feita na Faculdade de Odontologia da UFRGS, onde as crianças terão a sua boca avaliada para identificação de cáries e doenças da gengiva. Além disso, você será radiografado duas vezes e responderá a perguntas. Para isso, será usado o material de dentista. A participação na pesquisa é segura, mas você corre os riscos da radiação emitida na radiografia e o desconforto do exame feito pelo dentista, além do tempo necessário para responder às perguntas. Caso aconteça algo errado, você pode nos procurar pelos telefones (51) 981378940 (Fernanda); (51) 998352233 (Cláudia) das pesquisadoras. Mas há coisas boas que podem acontecer como descobrir alterações da boca causadas pela Doença de Niemann-Pick tipo B que podem ser tratadas. Além de aumentar o nosso conhecimento sobre os efeitos dessa doença.

Ninguém saberá que você está participando da pesquisa, não falaremos a outras pessoas, nem daremos a estranhos as informações que você nos der. A participação na pesquisa não acarretará em nenhum custo financeiro a você ou aos seus pais ou responsáveis. Também não haverá nenhum tipo de compensação financeira relacionada à sua participação. Caso haja qualquer despesa adicional ela será de responsabilidade dos pesquisadores. Os resultados da pesquisa vão ser publicados, mas sem identificar as crianças que participaram da pesquisa. Quando terminarmos a pesquisa elaboraremos um artigo que será publicado em uma revista sobre saúde oral. Se você tiver alguma dúvida, você pode me perguntar ou a pesquisadora Fernanda. Eu escrevi os telefones na parte de cima desse texto.

Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como um paciente de pesquisa, você pode contatar o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2227, de segunda à sexta, das 8h às 17h. O CEP é constituído por um grupo de profissionais de diversas áreas, com conhecimentos científicos e não científicos que realizam a revisão ética inicial e continuada da pesquisa para mantê-lo seguro e proteger seus direitos.

Eu _____ aceito participar da pesquisa Características bucais, dentais e craniofaciais de pacientes com a doença NiemannPick tipo B, que tem o objetivo entender quais os efeitos dessa doença no seu desenvolvimento e na sua saúde oral. Entendi as coisas ruins e as coisas boas que podem acontecer. Entendi que posso dizer “sim” e participar, mas que, a qualquer momento, posso dizer “não” e desistir que não haverá nenhum problema.

Os pesquisadores tiraram minhas dúvidas e conversaram com os meus responsáveis. Recebi uma cópia deste termo de assentimento e li e concordo em participar da pesquisa.

Porto Alegre, ____ de _____ de _____.

_____ Assinatura do menor

_____ Assinatura do(a)
pesquisador(a)

ANEXO 2 – QUESTIONÁRIO ENTREVISTA

Paciente: _____

Entrevistador: _____ Data: _____

1. Dados Pessoais e Socioeconômicos

1.1. Número de identificação _____

1.2. Identidade _____

1.3. Endereço _____

1.4. Telefone _____

1.5. Sexo: 1 masc() 2 fem ()

1.6. Qual sua data de nascimento: _____ Qual sua idade hoje _____

1.7. A sua raça ou cor é 1 () branca 2() negra 3() parda 4() amarela 5()
indígena

1.8. Você está: 1 () casado 2 () solteiro 3() divorciado 4 () viúvo

1.9: Você é alfabetizado 1 () sim 2() não

1.10. Você estudou até:

1() nunca estudou 2() 1-4 série 3() 5-8 série 4() 2 grau incompleto 5() 2 grau
completo 6() superior incompleto 7() superior completo

1.11. Qual a sua renda familiar em salários mínimos?

2 Diagnóstico da Doença de Niemann-Pick tipo B

2.1 Com quantos anos você teve diagnosticada a Doença de NP tipo B? _____

2.2 Qual foi o primeiro sinal que você e/ou seus responsáveis notaram de diferente no corpo e que fizeram vocês desconfiar de que havia algo passível de investigação médica? 1 () aumento do tamanho do abdômen (fígado/baço) 2()baixa estatura 3()bolsas abaixo dos olhos 4()outro

Qual ? _____

2.3 Qual foi o primeiro sintoma que fez você e/ou seus responsáveis buscarem ajuda médica? () vômito () diarreia () dores abdominais () dores nos ossos () cansaço () dificuldade respiratória () outro Qual? _____

2.4 Você teve o diagnóstico confirmado por exame genético? 1 () sim 2 () não

2.5 Você teve o diagnóstico de NP tipo B confirmado por atividade da esfingomielinase (exame de sangue)? 1 () sim 2 () não

2.6 Você fez biópsia de fígado para a confirmação do diagnóstico de NP tipo B?

1 () sim 2() não Com que idade você fez? _____

2.7 Você fez biópsia de pele para confirmar o diagnóstico de NP tipo B?

1 () sim 2 () não Com que idade você fez? _____

2.8 Você teve algum outro diagnóstico antes de ter confirmado o diagnóstico de NP tipo B? 1() sim 2() não.

Se sim, de qual doença? _____

2.9 Você realizou fazer algum tipo de tratamento para este diagnóstico anterior? 1() sim 2() não Qual ? _____

2.10 Você realiza/ou tratamento com reposição enzimática?

3 Hábitos de Higiene Bucal

3.1 Você costuma fazer sua higiene bucal sozinho?

1 () sim 2 () não Quem faz? () pais/ responsáveis () cuidador

() outro _____

3.2 Com que frequência você escova seus dentes

1 () uma vez por semana 2 () 2-5 vezes por semana 3 () uma vez por dia

4 () mais de uma vez por dia 5 () nunca escova

3.3. Você divide a sua escova com outras pessoas 1 () sim 2 () não

3.4. O que você usa para limpar seus dentes

1 () nada 2 () palito 3 () fio dental 4 () outro _____

3.5. Você usa algum produto para bochecho

1 () não 2 () sim. Qual? _____ Há quanto tempo? _____

3.6. Com que frequência

1 () uma vez por semana 2 () 2-5 vezes por semana 3 () uma vez por dia 4 ()

mais de uma vez por dia 5 () nunca usa

3.7. Quando iniciou o uso?

1 () antes do diagnóstico da doença de NP tipo B

2 () depois do diagnóstico da doença de NP tipo B

3.8 Quando foi a última vez que você foi ao dentista

1 () muitos anos atrás 2 () 1-3 anos atrás 3 () menos de 1 ano atrás

4 () não lembra 5 () nunca visitou

3.9 Quando aconteceu a erupção do primeiro dente? _____

3.10 Houve atraso na erupção de um ou mais dentes?

3.11 Quando ocorreu a esfoliação do primeiro dente decíduo? _____

4 História Médica

Você tem: Sim Não Não sei

4.1 Diabetes () () ()

4.2 Asma, alergia a alimentos, medicamentos () () ()

4.3 Doença cardíaca ou renal () () ()

Qual ? _____

4.4. Artrite () () ()

4.5 Osteoporose () () ()

4.6 Otites recorrentes () () ()

4.7 Anemia () () ()

4.8 Cirrose hepática () () ()

4.9 Já fez algum transplante ? _____ () sim () não

De que? _____

4.10 Outro problema de saúde (HIV,hepatite) () () ()

4.11 Você tem intolerância à lactose? () () ()

4.12 Você está usando alguma medicação 1 () sim 2 () não

Qual ? _____

4.13 Você fuma? ()Sim ()Não

Há quantos anos? _____

Parou há quanto tempo? _____

4.14 Com que frequência você ingere bebidas alcoólicas?

Que tipo de bebida? _____

Qual a quantidade? _____

ANEXO 3 – QUESTIONÁRIO SOBRE BRUXISMO

Paciente: _____

Data: _____

1 Você nota se range ou aperta os seus dentes? 1 () sim () noite () dia () ambos
2 () não

2 Os dentes anteriores apresentam sinais de desgaste por atrição ? 1 () sim
2 () não

3 Seu parceiro e/ou pessoa que dorme com você e/ou pais notam que você range os dentes ou faz barulho referente a isto enquanto dorme? 1 () sim 2 () não

4 Você dorme sozinho? 1 () sim 2 () não

5 Você nota algum desconforto muscular ao mastigar, alguma fadiga ou dores de cabeça na região temporal ? 1 () sim 2 () não

6 Você nota dificuldade em abrir a boca? 1 () sim 2 () não

7 Você tem/ nota sensibilidade dentária? 1 () sim 2 () não

8 Você tem alguma desordem de sono? 1 () ronco 2 () apnéia 3 () fadiga durante o dia

9 Você está em alguma situação de estresse, problema psicológico ou tratamento psicoterápico no momento? 1 () sim 2 () não

10 Você usa alguma medicação de uso contínuo? 1 () sim 2 () não

Qual? _____

() lítio

() antidepressivo

() outros Quais? _____

11 Você usa algum tipo de droga estimulante? 1 () sim 2 () não

() anfetaminas () ecstasy () cocaína () metadona () outras

12 Você sofre de ansiedade ? 1 () sim 2 () não

13 Você sofre de depressão? 1 () sim 2 () não

14 Você tem algum hábito parafuncional como :

1 () roer unhas

2 () mascar chicletes com frequência

3 () morder lábios

4 () morder bochechas

5 () morder caneta, lápis, tampa de caneta, bomba de chimarrão

15 Você sabe se seus pais e/ou irmãos tem hábitos de ranger/apertar dentes?

1 () sim 2 () Não

Exame clínico extra-oral

16 Há hipertrofia de músculos elevadores da mandíbula? 1 () sim 2 () não

17 Há dor muscular á palpação? 1 () sim 2 () não

Exame clínico intraoral

18 Há fraturas de esmalte? 1 () sim 2 () não

19 Há restaurações danificadas? 1 () sim 2 () não

20 Há próteses danificadas? 1 () sim 2 () não

21 Dentes com sinas de : 1 () atrição 2 () abrasão 3 () erosão

4 () superfícies posteriores lascadas

5 () superfícies anteriores lascadas

22 Desgaste dentário : 1 () não visível 2 () em esmalte

3 () dentina exposta e perda menor ou igual a 1/3 da coroa dentária

4 () dentina exposta e perda maior do que 1/3 e menor do que 2/3 da coroa dentária

5 () dentina exposta com perda maior do que 2/3 da altura da coroa dentária

23 Há presença de endentações na língua? 1 () sim 2 () não

24 Há sinais de hiperkeratose nas bochechas? 2 () sim 2 () não

25 Há recessão periodontal local? 1 () sim 2 () não

26 Há hipersensibilidade dentária individual e/ou localizada? 1 () sim 2 () não

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O Ministério da Saúde brasileiro em 2014 (PORTARIA 199 DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, 30 DE JANEIRO DE 2014) definiu como sendo rara uma doença que não ultrapassasse 6.5 casos para cada 10.000 habitantes. Foram subclassificadas em não genéticas e genéticas. As doenças genéticas raras foram divididas em anomalias congênitas, desabilidades intelectuais e erros inatos de metabolismo. A NPB é um erro inato de metabolismo com incidência de 0,5 para cada 100.000 nascimentos (McGOVERN, et al.,2017).

O diagnóstico correto e precoce em doenças raras ainda é uma barreira importante a ser ultrapassada. O conhecimento da população e dos profissionais de saúde ainda é bastante limitado. Faltam disciplinas específicas nos cursos universitários da área da saúde, o que faz com que muitos profissionais não conheçam estas enfermidades. Conseqüentemente não há divulgação de informação que leve a população a procurar atendimento e nem um quadro com sinais e sintomas específicos bem definidos que possa remeter à uma doença genética rara. Sem informações técnicas não há diagnóstico e sem diagnóstico não há acompanhamento adequado para os indivíduos. Este ciclo de desconhecimento leva a pensarmos na importância das pesquisas clínicas nesta área.

No entanto, desenvolver pesquisas científicas na temática de doenças raras apresenta uma série de limitações e dificuldades inerentes: tamanho da amostra, variabilidade no fenótipo, discrepância entre dados coletados, aspectos psicológicos dos pacientes, familiares e/ou cuidadores, bem como colaboração e aceitação dos próprios pacientes. Este estudo apresenta algumas limitações consideráveis:

- o tamanho da amostra é pequeno e é uma amostra de conveniência, composta por 5 pacientes participantes de um estudo multicêntrico de terapia de reposição enzimática (TRE - olipudase alfa) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e por 3 pacientes que moram no mesmo Estado, Rio Grande do Sul. Ao mesmo tempo em que existe um número baixo de pacientes com NPB, em função da raridade, o fato do Brasil ser um país de grande extensão territorial limita o acesso à amostra, já que o deslocamento envolve

custos e faz-se necessária uma infra-estrutura para atendimento e realização de exames padronizados destes indivíduos. A disponibilidade dos pacientes com NPB também é um quesito relevante, já que muitos trabalham e/ou dependem de seus responsáveis para participarem de pesquisas e até mesmo para se deslocarem até os grandes centros de referência para atendimento especializado. A partir disso, ressaltamos a importância da realização de estudos multicêntricos possibilitando um número amostral (n) maior que objetivem mostrar e classificar mais claramente as características das doenças raras, já que os fenótipos são variados;

- este é um estudo transversal. O fato de não ter sido feito um acompanhamento longitudinal das características dentais, bucais e craniofaciais desta amostra desde a determinação do diagnóstico de NPB até o momento do exame clínico e coleta de dados para esta pesquisa faz com que não seja possível estabelecer uma relação de causalidade direta entre os achados clínicos que observamos e a doença de NPB. O tempo médio para a determinação de um diagnóstico de uma doença genética rara e os equívocos destes também deve ser considerado, já que não são fáceis de serem alcançados;

- os dados utilizados foram coletados através de questionários e prontuários. Devemos considerar que, prontuários hospitalares, muitas vezes são preenchidos por diferentes profissionais o que pode dificultar uma padronização das informações. Assim como as respostas de um questionário podem ser fidedignas ou não de acordo com a memória e momento de quem responde. As variações de apresentação e variação dos tipos de exames solicitados para cada paciente em consequência da variabilidade fenotípica e detalhes como unidades de medidas de determinados biomarcadores usados para a doença de NPB foram limitantes neste estudo. Não foi possível classificar a amostra por grau de severidade através de características prévias como tamanho do fígado, tamanho do baço, contagem de plaquetas, nível de colesterol HDL-C, alterações pulmonares (para adultos) e alterações de crescimento (para crianças) por falta de informações. O fato de parte de a amostra fazer parte de outro ensaio clínico, fez com que o acesso a determinadas informações confidenciais fosse limitado.

Em relação aos achados do estudo realizado nesta amostra de pacientes com NPB brasileiros, sistemicamente não foram encontrados dados que se diferenciasssem dos padrões já determinados por publicações anteriores de estudo longitudinais sobre a história natural da doença NPB de outras partes do mundo. A doença de NPB usualmente resulta em importantes alterações ósseas. Essas foram verificadas anteriormente em 43% dos pacientes submetidos a exames de um estudo para investigar o conteúdo e densidade óssea, através da coluna lombar, quadril e cabeça de fêmur. Alguns indivíduos apresentaram como consequência, fraturas esqueléticas, sendo algumas patológicas (WASSERSTEIN, GOLDBOLD e McGOVERN (2012). Dessa forma era esperado que apresentassem também alterações nos ossos gnáticos. A análise cefalométrica demonstrou que a retrusão maxilar (parâmetro A-N Perpendicular), a retrusão mandibular (Pog-N Perpendicular) e conseqüentemente o perfil convexo foram predominantes. Estes achados vão de encontro às características de alterações ósseas e de crescimento da doença de NPB. O atraso no crescimento normalmente observado pela estatura e pelo peso corpóreo, assim como a baixa dosagem de hormônios que regulam estas funções podem estar relacionados com estas características encontradas nas radiografias avaliadas colaborando para o perfil predominante.

Além das alterações nos ossos gnáticos, possivelmente também seriam esperadas alterações nas estruturas dentárias por tratarem-se de tecidos mineralizados. Os principais achados deste estudo em relação às questões dentárias foram a agenesia de 3º molares e a alteração de tamanho, além dos atrasos reportados nos processos de erupção e exfoliação dentária. A partir disso, sugere-se que os pacientes com NP tipo B tenham um acompanhamento clínico odontológico, referente à parte óssea e esquelética mais rigoroso. Isto pode ser feito através de consultas mais frequentes ao cirurgião-dentista e através de radiografias periódicas seguindo a cronologia de formação e erupção dentárias para as crianças e de histórico de saúde-doença bucal para os adultos, para acompanhamento de alterações já existentes ou que venham a surgir. Além disso, também deveria haver um monitoramento dos padrões ósseos de cabeça e pescoço nos estudos clínicos sobre novas terapias para a NPB e nas demais doenças de depósito. Um número amostral maior e que

abrangesse a maior variabilidade de etnias possível seria necessário para afirmarmos que ausência de 3º molares é uma característica dentária da NPB. Assim como dentes menores em determinados grupos. Uma relação com histórico familiar, ou seja, se estes padrões encontrados teriam origem genética e se são mais frequentes em determinadas mutações para NPB também poderia ajudar a elucidar esta questão.

Apesar de uma alta experiência de cárie apontada neste estudo pelo índice CPOD, não podemos estabelecer uma relação direta com a NPB, já que não foram observadas anomalias de estrutura dentária na maioria dos indivíduos. O alto índice de bruxismo encontrado é mais provável estar relacionado a questões de estresse, ansiedade e demais desordens de origem psicológica encontradas nas respostas dos questionários aplicados. Ficar à espera de um diagnóstico durante anos, conviver com uma doença rara ou muitas vezes ter que escondê-la, enfrentar questões de inclusão, de baixa auto-estima, de baixas hospitalares, de batalhas judiciais por direitos e medicamentos de alto custo e dos próprios sinais e sintomas que afetam atividades corriqueiras como trabalhar, brincar, fazer atividade física são fatores suficientes para a contribuição de quadros psicossomáticos de pacientes e familiares.

A baixa imunidade, a tendência a sangramentos e a alteração na coagulação podem ter relação com o desenvolvimento da doença periodontal, mas apenas estudos maiores e de acompanhamento à longo prazo poderão confirmar se a NPB é um fator de risco para doença periodontal. No entanto, podemos preconizar que maior atenção a questões que envolvem as doenças periodontais como hábitos de higiene podem ser mais bem monitorados nestes indivíduos.

A abordagem das características bucais, dentais e craniofaciais remete à Odontologia. No entanto, o cirurgião-dentista usualmente não faz parte da equipe multidisciplinar quando falamos em doenças raras. Os achados deste estudo comprovam a dificuldade neste campo de pesquisa, mas mostram também que o dentista é de fundamental importância no quadro de saúde para o acompanhamento de pacientes com NPB. A equipe idealmente composta por: geneticistas, gastroenterologistas, pneumologistas, oftalmologistas,

nutrólogos, pediatras, otorrinolaringologistas, cardiologistas, endocrinologistas, hematologistas, fisioterapeutas e psicólogos é encontrada com mais facilidade em países desenvolvidos. Porém, nem nestes lugares, o cirurgião-dentista faz parte da equipe.

No Brasil existem centros de referências de excelente qualidade, normalmente localizados em grandes cidades e regiões metropolitanas. No entanto, muitas vezes existe dificuldade de acesso para ingressar a eles através do Sistema Único de Saúde (SUS), e uma demanda maior do que o número de centros e profissionais habilitados a atender estes pacientes com doenças genéticas raras. Além disso, comumente o baixo poder aquisitivo da população impede que eles tenham acesso a um acompanhamento particular. No interior, a falta de médicos geneticistas é uma constante. A inexistência de cura para a maioria das doenças raras torna a busca por um mínimo de qualidade de vida para estes pacientes uma verdadeira peregrinação para as famílias.

Apesar das limitações deste estudo é importante considerarmos que neste contexto dos “raros”, qualquer estudo desenvolvido é de extrema importância, já que faltam até mesmo dados básicos para a caracterização inicial destas enfermidades. As doenças genéticas raras não despertam muito interesse no meio acadêmico. Não entram nas grades curriculares. Não têm a visibilidade necessária ainda para que investidores apostem nelas. Mas a Odontologia tem que estar para os raros assim como qualquer outra especialidade já citada. As características bucais, dentais e craniofaciais relatadas aqui são importantes para conhecimento de todos os envolvidos com esta enfermidade e para que haja uma conscientização da necessidade da prevenção, avaliação e tratamento, seja ele preventivo ou restaurador destes indivíduos. Enquanto não há cura, os cuidados paliativos e que garantam uma mínima qualidade de vida para todos os raros devem ser priorizados.