

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

SAINT CLAIR AUGUSTO REGO DA SILVA FILHO

**REVISÃO BIBLIOGRÁFICA SOBRE TRATAMENTO ATUAL DA OSTEOGÊNESE
IMPERFEITA**

São Luís

2017

SAINT CLAIR AUGUSTO REGO DA SILVA FILHO

**REVISÃO BIBLIOGRÁFICA SOBRE TRATAMENTO ATUAL DA OSTEOGÊNESE
IMPERFEITA**

Artigo Científico apresentado ao Curso de
Medicina da Universidade Federal do
Maranhão para obtenção do grau de Médico.

Orientador: Prof. Dr. Acyr Martins Figueiredo

São Luís

2017

**REVISÃO BIBLIOGRÁFICA SOBRE TRATAMENTO ATUAL DA OSTEOGÊNESE
IMPERFEITA**

Artigo Científico apresentado ao Curso de
Medicina da Universidade Federal do
Maranhão para obtenção do grau de
Médico.

Aprovado em: / /

BANCA EXAMINADORA

Prof. Acyr Martins Figueiredo (Orientador)

Universidade Federal do Maranhão

Profa. Dra. Leopoldina Milanez da Silva Leite (1ª Examinadora)

Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. José Wanderley Vasconcelos (2ª Examinador)

Universidade Federal do Maranhão

Profa. Mestre Adriana Lima dos Reis Costa (3ª Examinadora)

Hospital Universitário Presidente Dutra – UFMA

SUMÁRIO

1. Introdução	8
2. Metodologia	9
3. Discussão	10
3.1. Classificação de Sillence	11
3.2. Diagnóstico	11
4. Discussão das Formas de Tratamento da OI	12
4.1. Medicamentos	13
4.2. Os efeitos adversos	19
4.3. Intervenções Cirúrgicas	20
4.4. Terapia Celular	21
4.5. Terapia Genética	22
4.6. Neurocirurgia	22
4.7. Fisioterapia e Terapia ocupacional	22
4.8. Suporte Psicológico	23
5. Conclusão	23
7. Endereço	27
8. Tabelas	28

**REVISÃO BIBLIOGRÁFICA SOBRE TRATAMENTO ATUAL DA OSTEOGÊNESE
IMPERFEITA**

**BIBLIOGRAPHICAL REVIEW ON CURRENT TREATMENT OF IMPERFECT
OSTEOGENESIS**

Saint Clair Augusto Rego da Silva Filho¹

Acyr Martins Figueiredo²

¹ Acadêmico do sexto ano do Curso de Medicina da Universidade Federal do Maranhão, UFMA,
e-mail: scfaugusto@gmail.com

² Professor associado da Universidade Federal do Maranhão, Brasil, e-mail: ace@elointernet.com.br

Resumo

Introdução: A Osteogênese Imperfeita é uma doença congênita rara, maioritariamente, hereditária do tecido conjuntivo, caracterizada principalmente pela fragilidade óssea, fraturas ao mínimo trauma, frequentemente acompanhada de escleróticas azuis, dentinogênese imperfeita, baixa estatura e hipoacusia. É a displasia esquelética genética mais comum e a sua prevalência é de 1: 10 000-20 000 nascimentos. Em aproximadamente 90% dos casos, a doença resulta de mutações, autossômicas dominantes, nos genes – COL1A1 e COL1A2, que codificam as cadeias de colagénio tipo I. É classificada em diferentes tipos, podendo ser abordada sob uma perspectiva clínica e radiográfica com a classificação de Sillence, dividida em quatro tipos: Tipo I, é a forma mais leve da doença; Tipo II, a mais severa geralmente letal no período perinatal; Tipo III, designada forma deformativa progressiva mais severa não letal; O Tipo IV com fenótipo que varia entre o Tipo I e III; Ou numa classificação com maior peso genético na qual se encontram, atualmente, agrupados 15 subtipos entre os quais os autossômicos recessivos. A variabilidade clínica e funcional dessa doença requer uma abordagem multidisciplinar. Não existe cura para a Osteogênese Imperfeita, o tratamento assenta-se em três pilares fundamentais: a terapêutica médica, a cirurgia ortopédica e a reabilitação. **Objetivos:** Apresentar informações atuais sobre o tratamento da Osteogênese Imperfeita, que por ser rara, pode ser de difícil tratamento e acompanhamento para clínicos gerais, como médicos de família, sendo normalmente os primeiros a abordar esses doentes. **Metodologia:** Leitura e análise de artigos publicados acerca do tema, nas bases de dados dos sites pubmed e scielo, foram encontrados mais de 500 artigos, dos quais se selecionaram 16 artigos publicados no período de janeiro de 2010 à agosto de 2017 que abordavam o assunto de forma clara e direta, além do artigo ser liberado de forma gratuita na íntegra. **Resultados:** O tratamento obriga a um envolvimento multidisciplinar, onde se inclui a ortopedia, com vista à melhoria da qualidade de vida dos doentes. O mais importante avanço terapêutico foi a introdução dos bisfosfonatos no tratamento das formas moderadas a severas da OI, alterando a história natural da doença através do aumento da densidade mineral óssea, diminuição da incidência de fraturas, melhoria do tamanho e forma dos corpos vertebrais, alívio da dor musculoesquelética e melhoria funcional em doentes. No entanto, no presente, o melhor regime terapêutico e os efeitos adversos a longo prazo da terapêutica com bifosfonatos permanecem desconhecidos, continuando o pamidronato endovenoso cíclico a ser considerado o fármaco de eleição. Não obstante, não existe ainda cura para a OI. A esperança reside em novas opções terapêuticas e na terapia genética.

Palavras-Chave: Osteogênese imperfeita, tratamento da osteogênese imperfeita, ossos de cristais, bifosfonatos.

Abstract

Introduction: Osteogenesis imperfecta is a rare congenital disease, mainly hereditary connective tissue, characterized mainly by bone fragility, fractures with minimal trauma, often accompanied by blue sclerotic, imperfect dentinogenesis, short stature and hearing loss. It is the most common genetic skeletal dysplasia and its prevalence is 1: 10 000-20 000 births. In approximately 90% of cases, the disease results from mutations, autosomal dominant, in the genes - COL1A1 and COL1A2, which encode the type I collagen chains. It is classified into different types and can be approached from a clinical and radiographic perspective with the classification of Sillence, divided into four types: Type I, is the mildest form of the disease; Type II, the most severe, usually lethal in the perinatal period; Type III, designated the most severe non-lethal progressive deformative form; Type IV with phenotype that varies between Type I and III; Or in a classification with greater genetic weight in which are currently grouped 15 subtypes among which autosomal recessive. The clinical and functional variability of this disease requires a multidisciplinary approach. There is no cure for Osteogenesis Imperfecta, the treatment is based on three fundamental pillars: medical therapy, orthopedic surgery and rehabilitation. **Objectives:** To present current information on the treatment of Osteogenesis Imperfecta, which, because of its rarity, can be difficult to treat and follow-up for general practitioners as family physicians and are usually the first to address these patients. **Methodology:** Reading and analysis of published articles about the topic, in pubmed and scielo databases, more than 500 articles were found, of which 16 articles were published in the period from January 2010 to August 2017 that dealt with the subject in a clear and direct way, besides the article being released free of charge in its entirety. **Results:** The treatment requires a multidisciplinary involvement, which includes orthopedics, with a view to improving the quality of life of patients. The most important therapeutic advance was the introduction of bisphosphonates in the treatment of moderate to severe forms of OI, altering the natural history of the disease by increasing the bone mineral density, reducing the incidence of fractures, improving the size and shape of the vertebral bodies, relief of musculoskeletal pain and functional improvement in patients. However, at present, the best therapeutic regimen and the long-term adverse effects of bisphosphonate therapy remain unknown, with cyclic endovenous pamidronate being considered the drug of choice. However, there is still no cure for OI. The hope lies in new therapeutic options and in gene therapy

Key words: Osteogenesis imperfecta, treatment of osteogenesis imperfecta, bones of crystals, bisphosphonates.

1. Introdução

A osteogênese imperfeita (OI) é uma desordem genética caracterizada por fragilidade óssea e o consequente aumento do risco de fraturas e deformidades, a prevalência da OI estimada é 1 em 20000 nascimentos. Baseado nos achados clínicos, a OI foi classificada por Sillence et al em 1979 nos tipos I, II, III e IV. O progresso no estudo molecular adicionaram novos tipos para a síndrome. A mutações mais comuns são nos genes COL1A1/COL1A2, que codificam as cadeias $\alpha 1(I)$ e $\alpha 2(I)$ de colágeno tipo I.¹

A OI, também conhecida como doença dos Ossos de Cristal, doença dos Ossos de Vidro, doença de Lobstein, Fragilitas Ossium ou Doença de Vrolik, é uma doença genética rara. Embora sejam conhecidas muitas variantes genéticas patogênicas causadoras da OI, o mecanismo patogénico principal é pouco conhecido pelo que é necessário perceber bem a formação óssea normal. O osso é constituído por uma matriz extracelular mineralizada e 4 tipo de células principais: as células osteoprogenitoras; os osteoblastos; os osteócitos e os osteoclastos. A matriz óssea (osteóide) é secretada pelos osteoblastos e é composta por colágeno tipo I, proteoglicanos e glicoproteínas. A sua reabsorção é feita pelos osteoclastos, importante na adaptação ao crescimento, reparo e mobilização mineral. O osso é composto por uma camada externa de osso compacto, designado por córtex e os sistemas de Havers, e uma camada interna que é composta por trabéculas. A ossificação pode ser endocondral como no caso dos ossos longos, costelas e vértebras, ou intramembranosa que é o caso do crânio, ossos da face, clavícula, e ílio. Na OI, as análises histológicas mostram uma osteogênese alterada. O padrão de hereditariedade mais comum é o autossômico dominante, no entanto estão identificados casos de hereditariedade recessiva. O tecido conjuntivo é sempre afetado, sendo rico em colagénio tipo I, pressupõe que na maioria dos casos haja comprometimento das estruturas que constitui.²

Recentemente descobriram novas mutações autossômicas recessivas e foram classificados mais tipos com base nas características histológicas e moleculares. A apresentação clínica é muito variável incluindo: suscetibilidade aumentada para fraturas, massa óssea reduzida, baixa estatura, deformidades

esqueléticas progressivas, escleróticas azuis, dentinogênese imperfeita (DI), hiperlaxidão articular e hipoacusia. Complicações menos frequentes são a invaginação basilar, com consequências neurológicas, complicações cardíacas e pulmonares.²

Tratando-se de uma condição genética, a OI ainda não tem cura. Durante longos anos, a correção cirúrgica das deformidades, a fisioterapia, e o uso de dispositivos de apoio à mobilidade como, cadeiras de rodas, foram o principal meio de tratamento. Atualmente, como consequência de uma melhor compreensão dos mecanismos moleculares, os tratamentos médicos com vista a aumentar a massa e força óssea estão a ganhar popularidade e a cirurgia é reservada para a melhoria funcional. A variabilidade clínica e funcional dessa entidade requer uma abordagem abrangente por uma equipa multidisciplinar, onde devem constar ortopedistas, fisioterapeutas, endocrinologistas, pediatras entre outros. O tratamento depende da sua gravidade e da idade do doente. Tem como objetivos, reduzir a incidência de fraturas, prevenir as deformidades dos ossos longos e a escoliose, minimizar a dor crónica e maximizar a mobilidade e outras capacidades funcionais adotando estratégias que otimizem a sua independência e facilitem a sua integração social, mais do que a melhoria exclusiva dos défices musculares e /ou articulares. O tratamento assenta em três pilares fundamentais: a terapêutica médica, com a utilização dos bifosfonatos; a cirurgia ortopédica, com a colocação de próteses endomedulares em caso de fratura; e a reabilitação.³

2. Metodologia

Para a realização desta revisão bibliográfica foi realizado levantamento não sistemático da literatura médica nacional e internacional por meio de busca no PUBMED e SCIELO referentes ao período de janeiro de 2007 à junho de 2017. Tendo como palavras chaves em inglês “osteogenesis imperfecta, treatment of osteogenesis imperfecta”, sendo então encontrados um total de 367 artigos de acesso gratuito.

A seleção dos artigos obedeceu uma série de critérios de inclusão. Foram incluídos artigos originais indexados no período entre primeiro de janeiro de 2007 e

31 de junho de 2017, com delineamento experimental (ensaios clínicos, randomizados ou não), observacional (estudos de caso-controle, estudos de coorte e estudos antes e depois) ou revisão bibliográfica com relevância para o assunto, foram avaliados os seguintes desfechos obtidos com os tratamentos: mortalidade, melhora dos sintomas, qualidade de vida, efeitos adversos e exacerbações em OI. Artigos que analisaram efeitos dos medicamentos sobre processo inflamatório, imunidade, avaliação de custo-efetividade, estudos observacionais com análise transversal, estudos de fase I ou II e estudos realizados em pacientes com apenas outras doenças osteoarticulares foram excluídos. Apenas artigos com disponibilidade gratuita para leitura do texto completo foram incluídos. Após avaliação, 16 artigos foram selecionados e analisados por esta revisão.

3. Discussão

O colágeno tipo I, principal proteína estrutural da matriz extracelular dos ossos, pele e tendões, é composto de duas pró-cadeias α -1 e uma pró-cadeia α -2, que se entrelaçam formando uma tripla hélice rígida. Cada cadeia α contém pró-peptídeos terminais nas extremidades C-terminal (carboxi) e N-terminal (amino) e um domínio central composto de 338 repetições de Gly-X-Y, onde o X e o Y excluem cisteína e triptofano, e frequentemente são, respectivamente, prolina e hidroxiprolina. A glicina, por ser o menor aminoácido, é o único resíduo capaz de ocupar a posição axial da tripla hélice, de modo que qualquer alteração em um resíduo de glicina acarretará desorganização da estrutura helicoidal.²

As mutações em *COL1A1* e *COL1A2* alteram a estrutura ou a quantidade de colágeno tipo I e causam um fenótipo esquelético que varia de subclínico a letal. Estes pacientes apresentam anomalias qualitativas e quantitativas no colágeno tipo I devido ao efeito dominante negativo da mutação, já que as pró-cadeias α mutantes são incorporadas nas moléculas de pró-colágeno tipo I, que contém também pró-cadeias α normais. Como regra, quando há substituição da glicina na cadeia α 1, o fenótipo vai depender da posição da substituição: substituições C-terminais causam um fenótipo grave da doença e as substituições N-terminais, fenótipos mais leves. Resíduos com cadeias laterais grandes ou carregados são

altamente desorganizadores da estrutura tripla, não importando onde estejam localizados. Diferentes fenótipos têm sido encontrados com a mesma mutação.²

Em consórcio realizado em 2007 para estudo de mutações causadoras de OI nos genes de colágeno 1, foram identificadas 1.832 mutações independentes, sendo 682 resultado de substituição de resíduos de glicina no domínio da tripla hélice da proteína codificada e 150 de locais de sítio de *splice*.²

3.1. Classificação de Sillence

Devido à variabilidade fenotípica considerável, Sillence et al. desenvolveram uma classificação dos subtipos de OI baseada em características clínicas e gravidade da doença (Tabela 1): OI tipo I, forma leve, comum, com escleras azuladas; OI tipo II, forma perinatal letal; OI tipo III, forma grave e progressivamente deformante, com esclera normal; OI tipo IV, forma de gravidade moderada, com esclera normal. A classificação de Sillence vem sendo repetidamente revista em momentos de identificação de novos genes causadores da OI. (Tabela 1)

A OI engloba doenças com quadros clínicos heterogêneos, de distúrbios hereditários do tecido conjuntivo, caracterizado por ausência ou perda na formação de tecido ósseo. É uma doença rara, com um espectro clínico amplo, variando desde múltiplas fraturas intra-uterina e morte perinatal à estatura normal em adultos e baixa incidência de fraturas. As pessoas afetadas também podem exibir uma série de características associadas, incluindo baixa estatura, macrocefalia, esclerose azul, dentinogênese imperfeita, perda auditiva, complicações neurológicas e pulmonares. Não há distribuição preferencial dos tipos OI por gênero, raça ou grupo étnico.²

3.2 Diagnóstico

O diagnóstico da OI é baseado, atualmente, em critérios clínicos e laboratoriais, quais sejam: Árvore genealógica (heredograma): quando o paciente não é o primeiro caso na família, é comum se observarem outros afetados em diferentes gerações, característico do padrão mendeliano de herança autossômica dominante; Anamnese: histórico de fraturas; ultra-sonografia (USG) pré-natal;

hérnias; dor óssea; choro constante; atraso de desenvolvimento motor, fragilidade dentária sem causa aparente, fragilidade vascular, sudorese excessiva, surdez tardia dentre outros; Exame físico: escleras azuladas (ao nascimento), deformidade óssea, fácies típico, craniotabes, baixa estatura, baixo peso, frouxidão ligamentar, limitação funcional; Radiografias simples (RX) de esqueleto: osteopenia, fraturas (recentes e antigas), deformidade óssea, ossos wormianos; Densitometria óssea: osteopenia ou osteoporose (idade, sexo etc.), principalmente na região da coluna lombar; Marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo: CTx, NTx, fosfatase alcalina (óssea), calcitonina, PTH, cálcio (Ca), fósforo (P); Biópsia óssea; Análise molecular: mutações do colágeno do tipo I.³

4. Discussão das Formas de Tratamento da OI

Não existe uma cura para OI. Entretanto, existem intervenções que podem proporcionar alívio sintomático e reduzir o risco de fraturas e deformidades. A abordagem inclui uma equipe multidisciplinar e intervenções terapêuticas, como a terapia farmacológica com hormônio de crescimento e bisfosfonatos.³

Existem recomendações na terapêutica da OI. Mudanças comportamentais e de estilo de vida, cirurgia ortopédica, gestão da escoliose, fisioterapia, equipamentos que auxiliam a deambulação fazem parte do leque de condutas. Quando indicada, as medicações são iniciadas desde uma idade precoce (2-5 anos) e muitas vezes por longos períodos, com o objetivo de melhorar o impacto sobre o esqueleto em crescimento. Apesar dos benefícios a curto e médio prazo, a evidência na redução do risco de fraturas a longo prazo não é clara. De conhecimento geral, a acumulação dessas drogas com o uso por longo períodos tem impacto na remodelação óssea, resultando em ossos altamente mineralizados e de baixa qualidade.³

Como droga de maior representatividade no tratamento dessa patologia, os bisfosfonatos (BP) são agente anti-reabsortivos que inibem a função dos osteoclastos e podem reduzir a taxa de fraturas. Seu uso tornou-se difundido após a publicação de um estudo em 1998, Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta, que demonstrou uma série de resultados

positivos do tratamento da OI em crianças com pamidronato. Apesar do pamidronato, administrado a cada quatro meses, permaneça como o BP mais utilizado, outras drogas da mesma classe consistem em boa alternativa e possuem indicações específicas.³

A importância da doença cresceu desde que passou a fazer parte do diagnóstico diferencial em situações como nos casos da síndrome da criança espancada, implicando a necessidade de pediatras e demais profissionais da área da saúde terem conhecimentos suficientes para reconhecer a enfermidade.³

O médico geralmente é o primeiro ponto de contato do paciente com OI. O papel inicial é identificar corretamente a OI, excluindo outras doença metabólicas que resultam em fragilidade óssea, como osteoporose juvenil idiopática, hipofosfatemia ou outras condições raras. A avaliação clínica deve, idealmente, ser multidisciplinar com auxílio da enfermagem, fisioterapeuta e terapeuta ocupacional, além de psicólogos, permitindo que cada membro da equipe faça uma contribuição adequada. O médico deve garantir que as investigações corretas sejam realizadas e um plano de gerenciamento seja implementado.⁴

Até o presente momento não existe cura para osteogênese imperfeita. O tratamento desta entidade clínica obriga um envolvimento multidisciplinar especializado e o apoio e auxílio por parte da família com vista à melhoria da qualidade de vida do paciente, prevenindo e tratando as demais complicações que possam surgir. A redução do número de fraturas, o aumento da resistência óssea, a melhoria da morfologia vertebral e o alívio da dor musculoesquelética são os objetivos principais.⁴

4.1. Medicamentos

Bisfosfonatos

Os bisfosfonatos são os medicamentos base no tratamento da OI moderada a grave em crianças. Entretanto, mais recentemente vem sendo usados em formas menos severas, que são definidas como duas ou menos fraturas por ano e ausência

de fraturas vertebrais ou deformidades de ossos longos, como forma de impedir e/ou retardar o progresso da doença.⁵

Em 1987, com base na hipótese extrapolada da terapêutica com bisfosfonatos em condições como osteoporose juvenil e doença de paget, foi relatado o primeiro caso do uso de tal medicamento como aliado terapêutico no tratamento da OI. A introdução do tratamento clínico com bifosfonatos veio alterar significativamente a história natural da osteogênese imperfeita, reduzindo o número de fraturas e melhorando a qualidade de vida dos doentes. Constituem, no presente, a terapêutica mais promissora e o seu uso tornou-se amplamente aceito tanto em criança como em adultos.⁵

Uma série de casos foram relatados na década de 90 e demonstraram o efeito positivo com o uso dos bisfosfonatos. Os resultados de mais de 30 ensaios clínicos realizados entre 1997 e 2007 foram previamente revistos. Nestes estudos, o BP mais utilizado foi o Pamidronato por via intravenosa, utilizando uma dose de 0,6 – 3,75 mg/kg/dia durante 1 a 3 dias a cada 1 a 6 meses ou doses superiores a 1 mg/kg administradas a cada 4 a 6 meses. Foram observadas melhora da densidade óssea da coluna lombar, força de preensão, altura vertebral, espessura cortical, número trabecular, diminuição da dor óssea dentro de 1 a 2 semanas após o primeiro ciclo de infusão, diminuição do turnover ósseo, diminuição do número de fraturas com aumento da mobilidade e melhora da qualidade de vida. É conhecido na literatura internacional que não há correspondência entre o tipo de OI (classificação de Sillence) e a resposta ao tratamento com bisfosfonatos, bem como também não há correlação genótipo-fenótipo¹ ou genótipo-resposta aos bisfosfonatos.⁶

As decisões sobre a iniciação do bisfosfonato leva em consideração a gravidade da condição do paciente, a idade e a capacidade de administrar via oral ou intravenosa. A decisão sobre o tipo de bisfosfonato é feita com os pais e a frequência das doses é inicialmente de 3 meses para terapia intravenosa (pamidronato ou ácido zoledrônico) e semanalmente para risedronato, administrado por via oral. As crianças que recebem bisfosfonatos orais são vistas a cada 6 meses. A modificação da dose é feita individualmente, de acordo com a resposta ao tratamento.⁶

Os bisfosfonatos têm uma meia-vida em osso de mais de uma década, e no fim do tratamento, eles ainda têm um impacto no osso, na modelagem e qualidade.²

Os bisfosfonatos são análogos estruturais do pirofosfato, uma substância endógena que inibe o metabolismo ósseo. Ao longo do tempo, eles tem evoluído de compostos originais ou de 1º geração, designados de aminobifosfonatos. Essa classe de medicamento atua através da inativação dos osteoclastos, inibindo a reabsorção óssea. Os aminobifosfonatos, bifosfonatos mais potentes, atuam através da ligação da ligação e inibição da enzima farnesil difosfato sintetase, a enzima chave na vida da HMG-CoA redutase(3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme-A reductase), necessária para a isoprenilação de muitas proteínas presentes nos osteoclastos. Estas proteínas são necessárias à sobrevivência da célula, à osteoclastogênese e à dinâmica do citoesqueleto. Assim, com o uso dessa classe de medicamento, há um atraso na reabsorção óssea, favorecendo a formação de osso durante a remodelação óssea.⁵

Podem ser apontadas duas vias de administração dos bifosfonatos: oral ou endovenosa. Os bisfosfonatos orais apresentam uma taxa de absorção gastrointestinal fraca: 6% no caso de etidronato e 0,7% no alendronato e risedronato. Da porcentagem absorvida, a quantidade de bifosfonato que é incorporada no esqueleto varia entre 20 a 80%. Após a incorporação, o bifosfonato é liberado de forma lenta. Os bifosfonatos ligam-se avidamente aos cristais de hidroxiapatite, integrando-se na estrutura do osso, onde permanecem durante anos.⁵

A afinidade de ligação mineral difere significativamente entre os diferentes bifosfonatos, influenciando a sua distribuição nos ossos, a potência biológica e a duração de ação. O neridronato, por exemplo, embora estruturalmente semelhante ao pamidronato e ao alendronato, apresenta um menor tempo de retenção no interior do osso, em virtude de sua menor afinidade de ligação mineral.⁶ Este grupo de fármacos é amplamente usado no tratamento da osteoporose nas mulheres após a menopausa, revelando aumento da densidade mineral óssea, diminuição da remodelação óssea e redução do número de fraturas.⁵

Relatos anteriores referem uma paciente que apresentou calcificações renais e que obteve boa resposta à suspensão da suplementação com cálcio e

vitaminas A e D. Não houve observação de prejuízo do crescimento ou da consolidação de fraturas nestes pacientes⁴

Pamidronato

O Pamidronato é administrado pela via intravenosa, em ciclos de 3 dias consecutivos com intervalos de 2 a 4 meses, as doses variam a partir de 0,5 mg / kg / dia a 1 mg / kg / dia, dependendo da idade, correspondendo a uma dose anual de 9 mg / kg. A dose mínima eficaz deve ser utilizada cuidadosamente com uma monitorização da geometria vertebral, fraturas dos ossos longos e densidade mineral óssea antes de iniciar um novo ciclo de tratamento.³ Administração cíclica de pamidronato reduz a incidência de fratura e aumenta a densidade mineral óssea, reduzindo a dor e aumentando os níveis de energia, habilidades funcionais e mobilidade.^{5,6} Não tem efeitos negativos sobre a consolidação de fraturas ou taxa de crescimento, mesmo quando usado em crianças mais pequenas. Pode ser utilizada para aliviar a dor em casos graves.³ Num estudo retrospectivo com vista a determinar a segurança e eficácia da terapia com pamidronato em 18 crianças com OI, com 12 meses de idade em média, Kusumi et al descobriram que o score Z lombar melhorou, passando de -3,63 no início do estudo para -1,53 em 1 ano e 0,79 no final do estudo, ao passo que a taxa de fraturas melhorou de 0,32 fraturas /mês, por doente, antes do tratamento para 0,03 fraturas / mês após o tratamento. Hald et al conduziram uma metanálise, e contrariamente, mostraram que a proporção de doentes em tratamento com bifosfonatos que sofreram uma fratura não foi significativamente reduzida e que os efeitos de bisfosfonatos na prevenção das fraturas na OI não são conclusivos. Foi realizado um estudo retrospectivo, em 2013, com base nos dados dos processos dos doentes com OI incluídos no protocolo de tratamento com pamidronato no Hospital Dona Estefânia. De 21 doentes, 61,9% eram do sexo masculino e 11 tinham registado o diagnóstico do tipo de OI (cinco do tipo I, três tipo III, três tipo IV). A idade média de diagnóstico foi de 20,6 meses, verificando-se dois picos diagnósticos: no primeiro mês – 37%, e aos 24 meses - 26%. Em média os doentes apresentaram 0,62 fraturas/doente/ano, 17,4% das quais no período perinatal e 62% antes dos três anos de idade. A maioria das

fraturas ocorreu nos membros inferiores (55,6%). Todos os doentes realizaram tratamento médico, com início em média aos 4,3 anos. Na amostra com seguimento (n=14) verificou-se diminuição no número de fraturas após o início do tratamento com pamidronato (de 0,76 para 0,35 fraturas/doente/ano).⁶

Ácido Zoledrônico IV

A segurança e eficácia da terapia com o zoledronato foi avaliada num estudo com 17 pacientes com OI tipo I, com idades entre 1,5 -16,8 anos, durante três anos. A densidade mineral óssea aumentou após dois anos de tratamento. Dois pacientes desenvolveram hipocalcemia sintomática. Embora a incidência de fraturas nos dois anos anteriores ao tratamento tenha sido maior do que durante o primeiro ano de tratamento (6,5 versus 4 fraturas / ano), é difícil concluir se diminuiu, devido à curta duração de acompanhamento e pequeno número de fraturas. Num conjunto de 10 pacientes com fenótipo grave, o zoledronato (0,025 mg / kg) foi infundido a cada 3 meses durante dois anos. O tratamento foi bem tolerado, com apenas um breve episódio único de hipocalcemia e sem mais efeitos adversos. Observou-se um aumento da densidade óssea, mas a incidência de fraturas, dor óssea, taxa de reabsorção, morfometria vertebral ainda estão sendo avaliados.³

Alendronato Oral

O efeito do alendronato oral diário (5mg ou 10 mg com base no peso corporal: abaixo ou acima de 40 kg, respectivamente) foi estudado em 139 crianças, de 4 a 18 anos, com OI grave num estudo randomizado. Após dois anos de tratamento, o alendronato produziu um aumento significativo na DMO da coluna lombar em comparação com o placebo (51% versus 12 %). No entanto, não houve diferença significativa entre grupos em relação à velocidade de crescimento, à incidência de fraturas, dor óssea, ou escalas de incapacidade pediátrica. A longo prazo são necessários dados como biópsias ósseas, incidência de fraturas e consolidação das mesmas, para avaliar plenamente a sua segurança e eficácia do alendronato em crianças com OI.⁶

Neridronato Intravenosa

Os efeitos do tratamento com neridronato intravenoso foram avaliados num estudo cujas 64 crianças pré-púberes (6 a 11 anos) com OI foram aleatoriamente designados para tratamento com neridronato (2 mg / kg por via intravenosa a cada três meses) e outras sem tratamento, durante um ano, após o qual todos os pacientes foram tratados com neridronato. No final do primeiro ano, os pacientes no grupo de tratamento tiveram um maior aumento na DMO da anca e coluna (18 a 25% versus 3 a 6%), e menos fraturas em comparação com o grupo controlo. O neridronato foi bem tolerado neste estudo. Foi verificada a eficácia do neridronato em 10 lactentes com OI tipo III. A terapia começou logo após o diagnóstico (aproximadamente um mês de vida) ou aos seis meses de idade. Estes foram comparados com grupos de controlos ajustados por idade, sexo, e gravidade clínica. Durante os primeiros seis meses, as crianças que receberam o neridronato melhoraram o seu crescimento em peso e altura, e ocorreram menos fraturas comparativamente com aqueles que esperaram por iniciar a terapia aos 6 meses ou mesmo controlos. Durante o segundo semestre, crianças em ambos os grupos de tratamento tiveram menos fraturas do que os controlos.⁷

Avaliação e Monitorização Pré-tratamento

Não existem guidelines nem protocolos para avaliação e acompanhamento pré-tratamento quando se utilizam bisfosfonatos em crianças com OI. O tratamento é individualizado com base em fatores como, idade do paciente, severidade da doença e resposta ao tratamento anterior.⁸ A ingestão de cálcio e a vitamina D são baseadas na dose diária recomendada para a idade da criança (700-1.300 mg / dia de cálcio e 400 a 600 unidades para a vitamina D). Se a dieta for inadequada a criança deve ser suplementada antes do tratamento com bifosfonatos. Índices da homeostasia do cálcio (por exemplo, níveis de cálcio, fósforo, PTH) e função renal devem ser avaliados antes do início do tratamento e seguido a cada 6 a 12 meses.⁹

Terapia Intravenosa Vs. Terapia Oral

Não existem dados comparando diretamente tratamento com bifosfonatos por via intravenosa e oral em crianças com OI. Em um pequeno estudo, randomizado comparando alendronato oral com pamidronato intravenoso em crianças com OI, a DMO aumentou de forma semelhante em ambos os grupos. No entanto, muitos médicos acreditam que o pamidronato intravenoso é mais eficaz no tratamento da dor óssea e, possivelmente, tem um efeito maior sobre a redução do risco de fratura do que a terapia oral. ⁷

4.2. Os efeitos adversos

Os efeitos adversos da terapia com pamidronato incluem:

- Uma síndrome gripal (febre, mialgias, mal-estar, erupção cutânea, vômitos) após a primeira perfusão.⁷ Reflete a aguda libertação de citocinas. Vê-se após a primeira dose e é improvável de ocorrer com doses subsequentes. Esta síndrome gripal também foi observado após a primeira dose de ibandronato oral na dosagem mensal.⁸
- Ganho de peso podendo interferir com a reabilitação.⁹
- Uveíte. Este efeito adverso resolve-se com a descontinuação do medicamento.⁹
- Dificuldade respiratória em crianças menores de dois anos. ^{9,10}

Eventos adversos músculo-esqueléticos estão associados ao uso de bifosfonatos em adultos. O mais grave é a osteonecrose da mandíbula (ONM), que está principalmente associado ao uso de bifosfonatos por via intravenosa em pacientes oncológicos vulneráveis, com história de radioterapia ou quimioterapia à cabeça e pescoço.^{7,8} Foram relatados, ainda, casos de osteonecrose em pacientes submetidos a bifosfonatos orais por osteoporose. Portanto, é importante documentar a boa saúde oral antes de começar tratamento. Um estudo de revisão de prontuários de 15 crianças, dos 2-16 anos, com OI que receberam bisfosfonatos quer antes, quer durante as extrações dentárias (um total de 60 extrações) não identificou qualquer evidência de ONM ⁷. O tempo de cicatrização foi normal e não foram documentadas complicações. Mais estudos são necessários para avaliar o risco

deste evento, raro, em crianças com OI. Há relatos de fraturas atípicas, particularmente na área subtrocantérica do fêmur, após o uso de bifosfonatos a longo prazo.^{7,8,9} Nem a ONM nem as fraturas atípicas foram relatados em crianças com OI tratados com bisfosfonatos, a patogênese dessas condições não foi claramente estabelecida. No entanto, estes eventos adversos devem ser mantidos em mente ao prescrever.⁷

Foi referida, ainda, uma síndrome musculoesquelética (dores ósseas, musculares, articulares). É vista no início do tratamento, é tolerada, e desaparece com o tempo. Em outros pacientes pode levar à suspensão do tratamento.^{6,7,8}

4.3. Intervenções Cirúrgicas

O gerenciamento das fraturas é o campo principal da intervenção ortopédica em crianças, jovens e adultos com OI, inclui a estabilização de fraturas agudas e/ou a correção profilática da deformidade para reduzir o risco de fratura ou melhorar a mobilidade. Existem algumas formas de intervenções ortopédicas que são dispostas de acordo com a gravidade do quadro.^{7,8}

O tratamento ortopédico tanto para as fraturas, como para as correções das deformidades, que consiste de osteotomia corretiva e estabilização desses ossos com a utilização de vários tipos de materiais de implantes para osteossíntese, tem sido utilizado por diversos autores. As osteossínteses podem ser realizadas com as hastes fixas ou não extensíveis, que podem apresentar complicações causadas com o crescimento ósseo, tais como, a protrusão da haste através da cortical e as recorrência da deformidade, ou com o uso de várias técnicas de fixação de hastes extensíveis de fixação na região epifisária dos ossos longos, visando o acompanhamento do crescimento ósseo pela, diminuindo o número de reabordagens.⁷

A técnica de Sofield-Millar, descrita em 1959, que consiste em múltiplas osteotomias dos ossos longos curvados, permite o realinhamento dos fragmentos e sua estabilização com haste intramedular, melhorando significativamente o prognóstico dos pacientes. Embora assegurem diáfises retas, as hastes clássicas não controlam as deformidades severas das extremidades ósseas longas. O

implante permanece curto em algumas situações, pois o osso continua a crescer em comprimento, adicionando também o risco de lesões de placas de crescimento.^{7,8}

Outro método conhecido é a correção óssea utilizando a haste de Sheffield, principalmente para correção de coxa vara/valga. A coxa vara tem alta prevalência em pacientes com formas graves de OI (especialmente o tipo III), atingindo 10,2%. Na OI, a inclinação da diáfise proximal do fêmur pode ser interpretada erroneamente como coxa vara. Para evitar maiores erros, o ângulo colodíafisário-cervical é medido e se o valor resultante for inferior a 110 graus a coxa vara é diagnosticada. Essa deformidade aumenta os déficits funcionais causados pela fragilidade óssea e pelas deformidades preexistentes.^{7,8}

O uso de fixadores externos é empregado em determinadas situações. A maioria dos autores concordam que o melhor momento do alongamento com fixadores externos, para equalizar membros inferiores, é após o fim do crescimento, especialmente quando a discrepância do comprimento excede 5 cm. Os resultados obtidos são semelhantes ao do alongamento de um osso saudável. As complicações, quando aparecem, estão mais relacionadas à técnica e o material utilizado e não diretamente à displasia óssea.⁹

Pela dificuldade do quadro em alguns pacientes e pela recorrência de fraturas, novas técnicas são recorrentemente debatidas. A intervenção cirúrgica é apenas um dos pilares do tratamento, reparando as fraturas e alterações estruturais e permitindo um melhor prognóstico dos pacientes.^{10,11,12}

4.4. Terapia Celular

O transplante de medula óssea tem sido defendido como futura potencial modalidade terapêutica. A medula óssea contém células hematopoiéticas estaminais e células-tronco mesenquimais, sendo estas últimas os precursores dos osteoblastos. Tais terapias com células geralmente resultam em mosaicismosomático, onde osteoblastos normais e anormais coexistem no mesmo corpo. Infelizmente, uma proporção maior de células normais enxertadas é necessária para atingir o nível de osteoblastos normais. Além disso, o uso de agentes imunossupressores para evitar a rejeição do enxerto pode danificar o osso.^{11,12} Um

estudo piloto sobre o transplante de células hematopoiéticas foi realizada em cinco crianças com OI.¹² Três crianças tiveram sucesso no enxerto, observaram-se melhorias na velocidade de crescimento e redução das fraturas. Abordagens futuras incluem o enxerto autólogo de osteoblastos geneticamente modificados, em que o gene mutado do colágeno é inativado. Estas terapias estão longe da realidade clínica. Mais investigação é necessária.^{12,13}

4.5. Terapia Genética

O objetivo desta terapia é suprimir ou silenciar o alelo mutado do colágeno do tipo I e não interferir com a expressão do alelo normal.¹³ Assim, uma forma grave de OI poderia ser transformada numa forma leve da doença. Pequenas moléculas com sequências complementares são usados para ligar e sequestrar o RNm alvo, evitando assim a tradução do precursor de colágeno com defeito.¹⁴

4.6. Neurocirurgia

Uma outra preocupação nos pacientes com OI é a ocorrência de hidrocefalia pelo fechamento incompleto das suturas cranianas. A medição regular da circunferência da cabeça deve ser realizada em lactentes com OI. Os aspectos clínicos da hidrocefalia nesses pacientes são os mesmos observados naqueles sem OI. Outra possível ocorrência é a invaginação basilar (BI), quadro difícil de identificar e que pode causar dificuldades neurológicas significativas. A abordagem cirúrgica ocorre como medida paliativa nessas situações.¹⁴

4.7. Fisioterapia e Terapia ocupacional

A literatura em torno das intervenções terapêuticas, incluindo fisioterapia e terapia ocupacional, reconhece a importância que cada especialidade tem no aprimoramento da função e independência para crianças com OI. O objetivo a longo prazo é que as crianças vivam de forma independente e desenvolvam habilidades para a vida. A participação desse profissional é na promoção da deambulação, tratamento e prevenção de contraturas posicionais e deformidades, diminuir quadro

álgico, fortalecimento muscular, obtenção de maior independência, confiança e estabilidade nos movimentos. Os resultados obtidos dependem do tipo de OI que cada paciente possui.^{15,16}

4.8. Suporte Psicológico

À medida que as crianças crescem, elas enfrentam não só as exigências físicas, mas também as sociais e emocionais. O bem-estar psicológico pode ser afetado quando as crianças se encontram em situações desconhecidas e indesejadas, resultando em angústia, raiva, tristeza e ansiedade. Conseqüentemente, os pais e cuidadores podem ter dificuldade em gerenciar a resposta emocional da criança e sua própria reação à apresentação de seus filhos. O psicólogo clínico é capaz de oferecer suporte geral, além de estratégias específicas para lidar com a ansiedade e manejo comportamental para as famílias que precisam.^{5,16}

O equilíbrio entre o cuidado de uma criança que possui OI com as necessidades de outros membros da família pode levar à fadiga, ao estresse e à tristeza. Isso pode afetar a saúde e as relações dos pais / cuidadores e irmãos. Ao trabalhar em estreita colaboração com o time mais amplo, o psicólogo pode identificar crianças e famílias com desenvolvimento de dificuldades psicológicas.^{5,16}

5. Conclusão

A osteogenesis imperfecta é um distúrbio genético de difícil tratamento. O tratamento medicamentoso de base visa diminuir a perda de massa óssea, facilitar a formação de uma estrutura de melhor qualidade e menos frágil, além de retardar a progressão da doença. Os tratamentos cirúrgicos ortopédicos são medidas de suporte que visam reparar as alterações já presentes. Apesar de existirem atualmente medidas terapêuticas consagradas, novas descobertas e discussões são necessárias para se obter o melhor suporte para os pacientes e mudar a evolução e o desfecho da maioria dos quadros desses pacientes

Na prática, apesar da complexa variabilidade genotípica da OI evidenciada nos últimos anos, seus fenótipos ainda se enquadram na classificação de Sillence. A investigação genotípica deve ser indicada especialmente nos casos em que surgiram herança autossômica recessiva, a fim de aconselhamento genético. O estudo molecular deve ser feito por meio de sequenciamento de Sanger dos diversos novos genes ou por sequenciamento de nova geração. O sequenciamento do exoma tem utilidade quando não há um painel de genes disponível, ou quando não se conhecem os genes envolvidos.

6. Referências

1. Barros ER, Saraiva GL, de Oliveira TP, Lazaretti-Castro M. Safety and efficacy of a 1-year treatment with zoledronic acid compared with pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2012;25:485-91.
2. Bregou, Bourgeois et al. Osteogenesis imperfecta: from diagnosis and multidisciplinary treatment to future perspectives. *EMH Swiss Medical Publishers*, 2016; 1-10. Acesso em: 20 jun. 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.4414/smw.2016.14322>>.
3. Sa-Caputo, Danubia C et al. Whole-Body Vibration Exercise Improves Functional Parameters In Patients With Osteogenesis Imperfecta: A Systematic Review With A Suitable Approach. *African Journal Of Traditional, Complementary And Alternative Medicines*, 14(3):199-208, Acesso em: 1 mar. 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.21010/ajtcam.v14i3.22>>.
4. Rijks EB, Bongers BC, Vlemmix MJ, Boot AM, van Dijk AT, Sakkers RJ, et al. Efficacy and Safety of Bisphosphonate Therapy in Children with Osteogenesis Imperfecta: A Systematic Review. *Horm Res Paediatr.* 2015;84(1):26–42.
5. Marr, Caroline; Seasman, Alison; Bishop, Nick. Managing the patient with osteogenesis imperfecta: a multidisciplinary approach. *Journal Of Multidisciplinary Healthcare*, [s.l.];10:145-155. Acesso em: abr. 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.2147/jmdh.s113483>>.
6. Eghbali-Fatourehchi G. Bisphosphonate therapy in pediatric patients. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders.* 2014;13:109. doi:10.1186/s40200-014-0109-y.
7. Georgescu I, Vlad C, Gavrilu T, Dan S, Pârvan A. Surgical treatment in Osteogenesis Imperfecta – 10 years experience. *Journal of Medicine and Life.* 2013;6(2):205-213.
8. Beary J, Chines AA. Osteogenesis imperfecta: Management and prognosis. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/osteogenesis-imperfecta-management-andprognosis?source=search_result&search=Osteogenesis+imperfecta%3A+Management+and+prognosis&selectedTitle=1~59>.
9. Bargman R, Huang A, Boskey AL, Raggio C, Pleshko N. RANKL inhibition improves bone properties in a mouse model of osteogenesis imperfecta. *Connective tissue research.* 2010;51(2):123-31.
10. Antoniazzi F, Monti E, Venturi G, Franceschi R, Doro F, Gatti D, et al. GH in combination with bisphosphonate treatment in osteogenesis imperfecta. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies.* 2010;163(3):479-87.

11. Vanleene M, Saldanha Z, Cloyd KL, Jell G, Bou-Gharios G, Bassett JH, et al. Transplantation of human fetal blood stem cells in the osteogenesis imperfecta mouse leads to improvement in multiscale tissue properties. *Blood*. 2011;117(3):1053-60.
12. Illich DJ, Demir N, Stojkovic M, Scheer M, Rothamel D, Neugebauer J, et al. Concise review: induced pluripotent stem cells and lineage reprogramming: prospects for bone regeneration. *Stem cells* (Dayton, Ohio). 2011;29(4):555-63.
13. Khan EA, Blake JW, Stamp LK. Ticlopidine as a safe alternative for clopidogrel-associated arthritis. *The Journal of rheumatology*. 2009;36(4):855-6.
14. Silverman SL, Landesberg R. Osteonecrosis of the jaw and the role of bisphosphonates: a critical review. *The American journal of medicine*. 2009;122(2 Suppl):S33- 45.
15. Warman ML, Cormier-Daire V, Hall C, Krakow D, Lachman R, LeMerrer M, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision. *American journal of medical genetics Part A*. 2011;155a(5):943-68.
16. Aglan MS, Hosny L, El-Houssini R, Abdelhadi S, Salem F, Elbanna RA, et al. A scoring system for the assessment of clinical severity in osteogenesis imperfecta. *Journal of children's orthopaedics*. 2012;6(1):29-35.

7. Endereço

Travessa dos acapus, casa 10, quadra 28, renascença 1. São Luís/ MA

8. Tabelas

Tabela 1 - Classificação de OI (a)

Tipo	Manifestações gerais	Manifestações específicas
I- OI de herança autossômica dominante com esclera azulada.	Fragilidade óssea variável, esclera azulada, surdez precoce, baixa estatura leve.	IA: dentes normais. IB e IC: dentinogênese imperfecta.
II- OI perinatal letal radiograficamente com fêmures sanfonados e costelas em rosário.	Fragilidade óssea extrema, morte perinatal.	IIA: ossos longos curtos e alargados com fraturas, costelas largas com fraturas. IIB: ossos longos curtos e alargados com fraturas, costelas com fraturas esparsas. IIC: ossos longos finos com fraturas, costelas finas.
III- OI progressivamente deformante com esclera normal.	Fragilidade óssea moderada a grave, escleras azuladas na infância.	Cifoescoliose precoce. Dentinogênese imperfecta pode estar presente.
IV- OI de herança autossômica dominante com esclera normal	Fragilidade óssea, deformidade dos ossos longos e coluna de grau moderado a grave, esclera branca, baixa estatura moderada a grave.	IVA: dentes normais. IVB: dentinogênese imperfecta.

^aModificada de Sillence.