

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS – GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E
DO ADOLESCENTE

**AVALIAÇÃO DO TRATAMENTO COM
PAMIDRONATO DE SÓDIO NAS FORMAS
MODERADA E GRAVE DE OSTEOGÊNESE
IMPERFEITA**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

BRUNA DE SOUZA PINHEIRO

PORTO ALEGRE, BRASIL, 2015

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS – GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E
DO ADOLESCENTE

**AVALIAÇÃO DO TRATAMENTO COM
PAMIDRONATO DE SÓDIO NAS FORMAS
MODERADA E GRAVE DE OSTEOGÊNESE
IMPERFEITA**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

ORIENTADORA: Têmis Maria Félix

BRUNA DE SOUZA PINHEIRO

“A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós – Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre”

PORTO ALEGRE, BRASIL, 2015

FICHA CATALOGRÁFICA

CIP - Catalogação na Publicação

de souza pinheiro, Bruna
AVALIAÇÃO DO TRATAMENTO COM PAMIDRONATO DE SÓDIO
NAS FORMAS MODERADA E GRAVE DE OSTEOGÊNESE
IMPERFEITA / Bruna de souza pinheiro. -- 2015.
119 f.

Orientadora: Têmis Maria Félix.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente,
Porto Alegre, BR-RS, 2015.

1. Osteogênese Imperfeita. 2. taxa de fratura. 3.
adesão ao tratamento. I. Félix, Têmis Maria, orient.
II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO

ADOLESCENTE

ESTA DISSERTAÇÃO FOI DEFENDIDA PUBLICAMENTE EM:

06/04/2015

E, FOI AVALIADA PELA BANCA EXAMINADORA COMPOSTA POR:

Prof^a. Dra. Ida Vanessa Doederlein Schwartz
Departamento de Genética/ PPGGBM
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof^a. Dra. Lavínia Schuler Faccini
Departamento de Saúde da Criança e do Adolescente/ PPGCA
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof^a. Dra. Patrícia Pelufo Silveira
Departamento de Saúde da Criança e do Adolescente/ PPGCA
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais **Fernando** e **Ilza**, pelo amor e educação.

Aos meus irmãos **Fernando** e **Gabriella** pela grande parceria na vida.

Ao **Ramiro**, meu grande companheiro, amigo e conselheiro que contribui com paciência e carinho.

Ao meu afilhado **Heitor**, pelo amor incondicional e alegria que me trouxe todos os dias.

Á **Dra Têmis Félix** pela confiança, oportunidade e dedicação na realização do trabalho.

Muito obrigada por compartilhar experiências profissionais tão enriquecedoras, serei eternamente grata pelo crescimento profissional.

AGRADECIMENTOS

À **UFRGS** pelo ensino de excelência e pela oportunidade de qualificação profissional.

Aos **pacientes** com Osteogênese Imperfeita atendidos no HCPA, pela oportunidade de conhecer e aprender sobre a doença, compreender suas realidades, tornando este trabalho possível.

Ao Programa de Pós - graduação em Saúde da Criança e do Adolescente pela oportunidade e comprometimento com meu aprimoramento profissional.

A minha colega e grande amiga **Marina Zambrano** pela amizade, paciência e suas palavras acolhedoras.

Ao amigo e conselheiro, **Valdir Flores**, pelo incentivo e auxílio no início desta jornada.

À **Ceres Oliveira**, uma profissional e companheira incansável nas análises de dados.

À amiga **Rita Aymone** pelo incentivo e experiência transmitidas.

Às minhas queridas colegas de CPC, **Ana Paula Vanz, Tássia Tonon, Flávia Romariz, Fernanda Bitencourt e Evelise Brizola** por tornarem os dias mais leves e agradáveis.

A **Rosane Blanguer**, secretária de PPGSCA, pela assistência e competência em todos os momentos necessários.

Ao **Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE)** pelo apoio financeiro.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (**Cnpq**) pelo incentivo a pesquisa e patrocínio.

MUITO OBRIGADA!

RESUMO

INTRODUÇÃO: A Osteogênese Imperfeita (OI) é uma doença genética do tecido conjuntivo caracterizada por fragilidade óssea e grande suscetibilidade de fraturas aos mínimos traumas.

OBJETIVO: Avaliar e descrever o tratamento com pamidronato de sódio cíclico nas formas moderada e grave de Osteogenesis Imperfecta (OI) em um Centro Referência de Tratamento para OI no Sul do Brasil.

METODOLOGIA: Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo com crianças e adolescentes, segundo os critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS), de ambos os gêneros, com diagnóstico de OI nas formas moderada e grave que receberam tratamento cíclico de pamidronato de sódio no CROI – HCPA no período de 2002 a 2012. Os parâmetros clínicos foram obtidos durante as consultas médicas para acompanhamento dos pacientes com OI e internações para tratamento com pamidronato de sódio. Os dados bioquímicos foram coletados durante a internação dos pacientes para infusão cíclica de pamidronato de sódio. Cálcio, Fósforo e Fosfatase Alcalina foram coletados sistematicamente. A densidade mineral óssea foi mensurada através do DXA (*dual energy x-ray absorptometry*) em coluna lombar (L1-L4) e corpo total. Para a análise dos dados foi utilizado *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Version 18*. Foram considerados valores de significativos $p < 0,05$.

RESULTADOS: Foram revisados dados de prontuário de 48 pacientes com OI, sendo 3 excluídos da amostra por apresentarem dados incompletos. A mediana da taxa de fraturas/mês reduziu significativamente após o primeiro ano de tratamento para todos os tipos de OI ($p < 0,01$). Também para os tipos III e IV houve redução significativa da taxa

de fraturas antes e após 1 ano de tratamento. Houve redução de 71,4% no número de fraturas após o tratamento na amostra geral. Esta redução foi maior na OI tipo III (86%) e tipo IV (78,6%) seguido do tipo I (60%). A mobilidade dos pacientes apresentou melhora significativa ao final do tratamento ($p=0,004$). Houve aumento significativo na DMO do corpo total do 1º ano para 6º em diante ($p<0,001$). Em relação à coluna lombar (L1-L4) o aumento foi observado a partir do 4º ano ($p<0,001$). Vinte e quatro pacientes (54,5%) tiveram alguma intercorrência durante o tratamento, sendo a maioria destas observadas no primeiro ciclo de tratamento. Quanto à adesão ao tratamento, a média do percentual foi de 92,3% ($\pm 10,7$). Houve associação positiva e significativa entre adesão ao tratamento e o número de fraturas por ano ($r_s=0,319$; $p=0,033$), ou seja, maiores percentuais de adesão são obtidos em indivíduos com maior número de fraturas por ano.

CONCLUSÃO: Nossos dados mostraram a variabilidade clínica da OI e a sua melhora ao longo do tratamento com pamidronato. Os resultados sugerem um incremento da DMO dos pacientes ao longo do tratamento e principalmente a redução das taxas de fratura ao longo do tratamento. O uso de pamidronato foi bem tolerado, com eventos adversos leves.

PALAVRAS CHAVES: Osteogenêse Imperfeita, taxa de fratura, adesão ao tratamento.

ABSTRACT

BACKGROUND: Osteogenesis Imperfecta (OI) is a genetic connective tissue disorder characterized by bone fragility and susceptibility to fractures to minimal trauma.

OBJECTIVE: To evaluate and describe the treatment of cyclic sodium pamidronate in moderate and severe forms of Osteogenesis imperfecta (OI) at a Reference Center for OI Treatment in Southern Brazil.

METHODS: A retrospective cohort study was conducted with children and adolescents diagnosed with OI in moderate and severe forms receiving cyclical sodium pamidronate from 2002 to 2012. The clinical data were obtained at hospitalization for treatment with sodium pamidronate and at follow-up visits. Biochemical data as calcium, phosphorus and alkaline phosphatase were systematically collected. Bone mineral density was measured using DXA (*Dual Energy X-ray Absoptometry*). For data analysis SPSS V. 18 was used. We considered significant $p < 0.05$.

RESULTS: Medical charts were reviewed from 48 patients with OI and three were excluded due to incomplete data. The median fracture per month rate decreased significantly after the first year of treatment for all types of OI ($p < 0.01$). Also for the types III and IV there was a significant reduction in the rate of fractures before and after 1 year of treatment. We observed a reduction of 71.4% in the number of fractures after treatment in the general sample. This reduction was higher in Type III (86%) and type IV (78.6%) followed by type I (60%). The median fracture/month rate decreased significantly after the first year of treatment for all types of OI ($p < 0.01$). Also for the types III and IV there was a significant reduction in the rate of fractures before and after 1 year of treatment. In relation to the mobility of patients improved significantly after the end of treatment ($p = 0.004$). Was it is observed that regardless of the OI, a

significant increase in BMD of the total body of 1 year to 6 onwards ($p < 0.001$). In relation the spine (L1-L4) is increased from the 4th year ($P < 0.001$). Twenty-four patients (54.5%) had some problems during treatment, most of these observed in the first treatment cycle. As for adherence to treatment, the mean percentage was 92.3% (± 10.7). Of the total sample, 26 patients (57.8%) fully completed the full treatment. There were significant positive association between adherence to treatment and the number of fractures per year ($r_s = 0.319$, $p = 0.033$), that is, higher adhesion percentages are obtained in individuals with more fractures per year.

CONCLUSION: Our data showed improvement of BMD and mobility and decreasing of fracture rate with cyclic pamidronate treatment. The treatment was well tolerated with mild adverse events.

KEY WORDS: Osteogenesis Imperfecta, fracture rate, compliance with treatment.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Passos críticos na biossíntese do colágeno tipo I e indicação de genes conhecidos envolvidos na OI.....27

Figura 2. Modelo de mecanismo de ação do tratamento com bisfosfonado – pamidronato de sódio.....38

Artigo português

Figura 1. Avaliação da mobilidade antes e após o tratamento.....85

Figura 2. Avaliação da densidade mineral óssea no corpo total (A) e coluna (B) ao longo do tempo ajustado por tipo de OI.....86

Figura 3. Fosfatase alcalina conforme o número de ciclos de pamidronato.....87

Artigo inglês

Figure 1. Mobility evaluation before and after pamidronate treatment.....112

Figure 2. Bone mineral density in the whole body (A) and the spine (B) in each OI type.113

Figure 3. Alkaline phosphatase according to the number of pamidronate cycles.....114

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Classificação dos tipos de Osteogênese Imperfeita.....22

Tabela 2. Alguns estudos publicados avaliando pacientes tratados com pamidronato dissódico endovenoso.....35

Tabela 3. Tipos de bifosfonados, seus mecanismos de ação e via de administração.....39

Tabela 4. Estudos publicados na literatura avaliando séries de pacientes tratados com outros bifosfonados, exceto pamidronato da OMS40

Artigo português

Tabela1. Caracterização da amostra.....82

Tabela 2. Taxa de fraturas/mês conforme tipo de OI.....83

Artigo inglês

Table 1. Clinical data of the sample.....109

Table 2. Fracture rate per month in the sample and according to OI type.....110

LISTA DE ABREVIATURAS

ABOI -	Associação Brasileira de Osteogênese Imperfeita
AD -	Autossômico Dominante
AR -	Autossômico Recessivo
BF -	Bifosfonado
Ca -	Cálcio
Cm -	Centímetros
Cm ² -	Centímetros quadrados
CROI-HCPA -	Centro de Referência em Osteogênese Imperfeita do Hospital de Clínicas de Porto Alegre
DXA -	<i>Dual Energy X- Ray Absorptiometry</i>
DI -	Dentinogênese Imperfeita
DMO -	Densidade Mineral Óssea
DP -	Desvio Padrão
EA -	Esclera Azulada
F -	Feminino
FA -	Fosfatase Alcalina
g -	gramas
HCPA -	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Kg -	Quilogramas
M -	Masculino
MS -	Ministério da Saúde
NTx -	N-telopeptídeo

OI -	Osteogênese Imperfeita
OMS -	Organização Mundial da Saúde
P -	Fósforo
PTH -	Paratormônio
PD -	Pamidronato Dissódico
RER -	Retículo endoplasmático Rugoso
SUS -	Sistema Único de Saúde

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	17
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	19
2.1. Osteogênese Imperfeita.....	19
2.2. Epidemiologia.....	20
2.3. Classificação da Osteogênese Imperfeita.....	21
2.4. Genética da OI.....	26
2.5. Tratamento Clínico.....	30
2.6. Tratamento Cirúrgico.....	32
2.7. Tratamento Medicamentoso.....	34
3. JUSTIFICATIVA	44
4. OBJETIVOS.....	45
4.1. Objetivo Geral.....	45
4.2. Objetivo Específico.....	45
5. HIPÓTESE DO TRABALHO.....	45
6. METODOLOGIA.....	46
6.1. Delineamento.....	46
6.2. Local do Estudo.....	46
6.3. Critérios de Inclusão.....	46
6.4. Critérios de Exclusão.....	46
6.5. Considerações Éticas.....	46
6.6. Coleta de Dados.....	47
6.6.1. Dados Clínicos.....	47
6.6.2. Dados Bioquímicos.....	47

6.6.3. Densidade Mineral Óssea.....	48
6.6.4. Análise Estatística.....	48
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	50
8. ARTIGO ORIGINAL.....	59
8.1. Artigo em Português	59
8.2. Artigo em Inglês	88
9. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	115
10. ANEXOS.....	117
10.1. Termo de Compromisso para Utilização de Dados Institucionais.....	117
10.2. Carta de Aprovação.....	118

1. INTRODUÇÃO

A Osteogênese Imperfeita (OI) é uma doença genética do tecido conjuntivo caracterizada por fragilidade óssea e grande suscetibilidade a fraturas aos mínimos traumas. Ela afeta um em cada 10.000 a 20.000 recém-nascidos, sem distribuição preferencial em relação a sexo ou etnia (ENGELBERT *et al.*, 2004; GLORIEUX, 2008; SHAPIRO e GERMAIN-LEE, 2012).

Além de fraturas os indivíduos com OI apresentam osteopenia, frouxidão ligamentar podendo acarretar prejuízos no crescimento devido ao comprometimento físico e funcional. Somando-se a isso, existem outras manifestações, tais como: esclera azulada, dentinogênese imperfeita, surdez e presença de ossos wormianos no crânio, principalmente na sutura lambdóide (ENGELBERT *et al.*, 2004; GLORIEUX, 2008; MONTI *et al.*, 2010; BEN AMOR *et al.*, 2011; SHAPIRO e GERMAIN-LEE, 2012).

A maior parte dos casos de OI seguem um padrão de herança autossômico dominante causada por mutações nos genes *COL1A1* ou *COL1A2*, genes codificadores do colágeno tipo 1, sendo esta a maior proteína estrutural dos ossos, tendões e ligamentos. Até o momento, mais de duas mil mutações diferentes nestes genes foram identificadas em pacientes com OI (BEM AMOR *et al.*, 2011; VAN DIJK e SILLANCE, 2014). Pesquisas recentes tem destacado formas mais raras com padrão autossômico recessivo relacionada a mutações em outros genes também envolvidos na biossíntese do colágeno (RAUCH *et al.*, 2010; STEINLEIN *et al.*, 2011; ZHANG *et al.*, 2012; AGLAN *et al.*, 2012).

Ocorre uma ampla variabilidade clínica, que vai desde formas leves associadas a poucas fraturas e crescimento normal até formas graves com risco de fraturas

intrauterinas e morte perinatal. Devido a essa variabilidade Sillence propôs em 1979 a primeira classificação de OI baseada em critérios clínicos e radiológicos. Recentemente esta classificação foi expandida de acordo com as características clínicas, radiológicas, histológicas e/ou diferentes genes causadores da OI (ENGELBERT *et al.*, 2004; VAN DIJK *et al.*, 2010).

No Brasil, o tratamento da OI é disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS) desde 2001, com a publicação da Portaria GM 2305/2001, normatizando o tratamento da OI com bifosfonados de forma gratuita, descentralizada e de acesso universal e desde então 14 Centros de Referência em Osteogênese Imperfeita (CROIS) foram cadastrados e estão em atividade no país (LIMA; HOROVITZ, 2014).

Os tratamentos com bifosfonados tem melhorado muito a qualidade de vida dos pacientes. Esses medicamentos aumentam a massa óssea, melhoram a força muscular ajudando na mobilidade, diminuem a dor óssea e a quantidade de fraturas, também aumentam a possibilidade de tratamento cirúrgico em casos de deformidades (LAND *et al.*, 2006). Entretanto, segundo a última revisão sistemática do Cochrane em 2014, as evidências atuais ainda não são claras em relação ao tratamento com bifosfonados oral ou intravenoso diminuir consistentemente a taxa de fraturas, embora não existam estudos que relatem aumento das fraturas durante o tratamento (DWAN *et al.*, 2014).

O mecanismo de ação da droga não é totalmente conhecido, mas sabe-se que atua inibindo a apoptose dos osteoclastos e atrasam a apoptose dos osteoblastos (PLOTKIN *et al.*, 2000; DIMEGLIO e PEACOCK, 2006).

Este tipo de tratamento medicamentoso associado à atuação de uma equipe multidisciplinar tem sido muito importante para o bom prognóstico da doença, visando melhorar a qualidade óssea (GLORIEUX, 2008).

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. OSTEOGÊNESE IMPERFEITA

A Osteogênese Imperfeita (OI) é o termo coletivo para um grupo de doenças do tecido conjuntivo caracterizada por fragilidade óssea devido à baixa massa óssea, o que aumenta a incidência de fraturas. A gravidade varia amplamente, desde uma forma letal com fraturas intrauterinas até formas mais leves com nenhuma ou poucas fraturas e crescimento normal (ROUGHLEY *et al.*, 2003; GLORIEUX, 2007; AGLAN *et al.*, 2012; VAN DIJK e SILLENCE, 2014).

As maiores características da OI são além da fragilidade óssea, diminuição da massa óssea (osteopenia), variáveis graus de baixa estatura, deformidades ósseas progressivas, frouxidão capsulo-ligamentar, esclerótica azulada (EA), anormalidades dentárias (dentinogênese imperfeita – DI), presença de ossos wormianos e diminuição progressiva da acuidade auditiva (RAUCH e GLORIEUX, 2004; ENGELBERT *et al.*, 2004; GLORIEUX, 2008).

Podem ocorrer manifestações cardiovasculares como prolapso da válvula mitral e dilatação da aorta com ou sem regurgitação, geralmente se manifestando entre a segunda e quarta década de vida (BASEL e STEINER, 2009; NAJIB *et al.*, 2013; PANDA *et al.*, 2013).

Existem outras manifestações que podem estar associadas à OI, tais como: face triangular, circunferência craniana aumentada, platibasia, hematomas devido à fragilidade do tecido conjuntivo, insuficiência pulmonar causada por cifoescoliose grave e compressão vertebral podendo contribuir para uma doença pulmonar restritiva e atraso no desenvolvimento motor devido à deformidades (BASEL e STEINER, 2009).

O diagnóstico clínico dos subtipos da OI são geralmente descritos com base na natureza clínica, bioquímica, molecular e radiológica. Entretanto, a presença de fraturas associadas à esclera azulada, dentinogênese imperfeita ou história familiar da doença podem ser um bom indício para a realização do diagnóstico. Os pacientes com OI não têm perturbações do cálcio sérico e do metabolismo da vitamina D, como consequência de sua doença o que distingue a OI da osteomalácia, por exemplo. Além disso, sua natureza hereditária também diferencia a OI da osteoporose idiopática juvenil, embora a osteoporose clínica seja uma consequência da OI. Outras causas de fraturas patológicas devem ser excluídas, dentre elas: síndrome da criança sacudida ou abuso físico, deficiências nutricionais, neoplasias e hipofosfatemia (ROUGHLEY *et al.*, 2003; GLORIEUX, 2008; CHEUNG e GLORIEUX, 2008; BASEL e STEINER, 2009; GREELEY *et al.*, 2013).

A OI pode ser detectada em um feto em diferentes idades gestacionais. A ultrassonografia transvaginal pode detectar anormalidade na 14ª semana, já a transabdominal pode detectar anormalidades a partir da 17ª semana gestacional. A maioria dos casos diagnosticados no pré-natal por ultrassom são do tipo 2, menos frequentemente, casos do tipo 3. As anormalidades incluem baixa ecogenicidade dos ossos, encurtamento de ossos longos, múltiplas fraturas, formato anormal do crânio e costelas afiladas (PEPIN *et al.*, 1997; BYERS *et al.*, 2006; ZHAO e YAN, 2011).

2.2. EPIDEMIOLOGIA

A incidência de OI na população mundial é estimada em torno de um a cada 10.000 a 20.000 recém-nascidos (ZHAO e YAN, 2011). Estima-se que ela afete cerca

de 25.000 indivíduos nos Estados Unidos (SHAPIRO *et al.*, 2010) e uma prevalência de 1: 20.000 nascidos vivos com OI tipo 1 (BALKEFORS *et al.*, 2013).

Na Dinamarca, um estudo epidemiológico demonstrou uma prevalência ao nascimento de OI de 21,8: 100.000 e prevalência populacional de 10,6: 100.000 habitantes (MARTIN e SHAPIRO, 2007).

No Brasil não há dados oficiais sobre a doença, entretanto a Associação Brasileira de Osteogênese Imperfeita (ABOI) estima que existam aproximadamente 12.000 indivíduos com OI no país (ABOI,2009).

2.3. CLASSIFICAÇÃO DA OSTEOGÊNESE IMPERFEITA

Em 1979, foi proposto por Sillence e Danks uma classificação para OI baseada em critérios clínicos, radiológicos e genéticos. Eles subdividiram a OI em quatro tipos. Com a descrição de novos genes relacionados a OI foram acrescentados a classificação inicial outros tipos de OI. Entretanto, como clinicamente não há distinção clínica entre vários casos com mutações em genes diferentes, a *Nosology and Classification of Genetic Skeletal Disorders* sugere o uso de 5 tipos de OI (Tabela 1) (WARMAN *et al.*, 2011; VAN DIJK e SILLENCE, 2014).

Tabela 1: Classificação de Osteogênese Imperfeita proposta por VAN DIJK e SILLENCE D, 2014

Tipo	Característica clínica	Gene	Herança
1	Não deformante e esclera azul	COL1A1 COL1A2	AD
2	Perinatal letal	COL1A1 COL1A2 CRTAP LEPRE1 PIIB	AD AD AR AR AR
3	Progressivamente deformante	COL1A1 COL1A2 BMP1 CRTAP FKBP10 LEPRE1 PLOD2 PIIB SERPINF1 SERPINH1 TMEM38B WTT1 CREB3L1	AD AD AR AR AR AR AR AR AR AR AR AR AR
4	Fenótipo variável com escleras normais	COL1A1 COL1A2 WNT1 CRTAP PIIB SP7 PLS3	AD AD AD AR AR AR AR XL
5	Calcificação da membrana interóssea	IFTM5	AD

AD: Autossômico Dominante; AR: Autossômico Recessivo

OI TIPO 1

O tipo 1 é a forma mais leve da doença. Embora exista fragilidade óssea associada à baixa densidade mineral óssea é incomum deformidade de ossos longos ou da coluna vertebral, sendo assim a estatura destes pacientes geralmente é normal ou próximo do normal. Podem apresentar esclera acinzentada, mas a DI é pouco comum.

Fraturas não são observadas ao nascimento, começando durante a época da deambulação e quedas durante o desenvolvimento infantil, tendendo a diminuir após a puberdade (ROUGHLEY *et al.*, 2003; GLORIEUX, 2008; VAN DIJK *et al.*, 2010; VAN DIJK e SILLENCE, 2014). As fraturas por compressão vertebral podem ocorrer mais comumente durante um período de crescimento rápido levando a escoliose ou cifoescoliose moderadas, mas em geral ocorrem tardiamente associados a algum grau de osteoporose vertebral, principalmente após à quinta década durante o período pós-menopausa nas mulheres. Existe uma susceptibilidade à perda auditiva condutiva no início da adolescência e vida adulta jovem (GLORIEUX, 2008; CHEUNG e GLORIEUX, 2008; VAN DIJK e SILLENCE, 2014).

OI TIPO 2

As características esqueléticas, articulares e extra esqueléticas são extremamente graves, sendo assim a forma letal da doença (VAN DIJK e SILLENCE, 2014). Em geral, essas anormalidades são evidentes no ultrassom pré-natal ou ao nascimento. O peso e comprimento para a idade gestacional são muito baixos. Estes indivíduos apresentam múltiplas fraturas intrauterinas de costelas e ossos longos, face triangular, escleras extremamente azuis, diminuição da ossificação do crânio e deformidades ósseas que podem eventualmente resultar em insuficiência respiratória (GLORIEUX, 2008; BASEL e STEINER, 2009).

Não é indicado nesses casos tratamento com pamidronato de sódio intravenoso, uma vez que a formação óssea é tão prejudicada e a restrição articular tão grave que não há praticamente nenhuma chance de sobrevivência. Um quinto são natimortos e 90% vão a óbito em até quatro semanas. Em caso de sobrevivência se administram analgésicos ou morfina para alívio da dor e conforto respiratório (VAN DIJK e SILLENCE, 2014). A

histologia óssea revela uma acentuada diminuição na espessura tanto do osso cortical quanto do osso trabecular (BASEL e STEINER, 2009).

OI TIPO 3

O tipo 3 é considerado a forma mais grave compatível com a vida. Os indivíduos possuem importante fragilidade óssea, levando a múltiplas fraturas, muitas delas espontâneas e a deformidades esqueléticas progressivas. Não é raro os recém nascidos apresentarem fratura no momento do parto, simplesmente com o manuseio da criança (ROUGHLEY *et al.*, 2003; CHEUNG e GLORIEUX, 2008; BASEL e STEINER, 2009).

O peso e a estatura das crianças com OI tipo 3 podem estar dentro de uma faixa de normalidade, entretanto isso pode ser reduzido devido as deformidades dos membros superiores e inferiores, que já podem estar presentes (ROUGHLEY *et al.*, 2003; ZAMBRANO *et al.*, 2014). As fraturas são muito comuns durante o período de crescimento, permanecendo elevadas mesmo na vida adulta. Sendo assim, a associação de baixa estatura, deformidades e fragilidade óssea impossibilita a aquisição da marcha e outras habilidades levando frequentemente ao uso de cadeira de rodas (GLORIEUX, 2008; CHEUNG e GLORIEUX, 2008).

A OI tipo 3 representa 20% dos casos. Eles ainda têm como características: EA, importante DI, face triangular, prognatismo leve, baixa estatura grave, escoliose associada à deformidade torácica progressiva podendo resultar em comprometimento respiratório, o que muitas vezes leva ao óbito durante a primeira infância. No passado, aproximadamente dois terços dos pacientes iam a óbito no final da segunda década em decorrência de hipertensão pulmonar e insuficiência cardiopulmonar devido a deformidades como a cifo escoliose (SILLENCE *et al.*, 1979; RAUCH e GLORIEUX,

2004; CHEUNG e GLORIEUX, 2008; BASEL e STEINER, 2009; VAN DIJK e SILLENCE, 2014).

OI TIPO 4

Este é clinicamente o tipo mais diversificado de OI e abrange todos aqueles indivíduos que não cumprem os critérios para os tipos 1-3. Contudo, apresentam ossos osteoporóticos, displásicos e deformação esquelética complexa como encurvamento dos ossos longos, o que basicamente diferencia este tipo da OI tipo 1 (GLORIEUX *et al.*, 2002; RAUCH e GLORIEUX, 2004). O fenótipo pode variar de grave para leve, com pacientes gravemente afetados apresentando fraturas ao nascimento, deformidades e baixa estatura (ROUGHLEY *et al.*, 2003). Existe variedade na frequência e número de fraturas, sendo mais presentes nos primeiros anos de vida, mas reduzindo sua incidência após a puberdade e vida adulta (ROUGHLEY *et al.*, 2003; RAUCH e GLORIEUX, 2004).

Esses indivíduos podem apresentar DI leve, perda da condução auditiva na idade adulta, esclera normal à cinza e estatura variável (BASEL e STEINER, 2009). Os pacientes com OI tipo 4 que apresentam DI tem risco relativo cinco vezes maior de apresentar impressão basilar (VAN DIJK e SILLENCE, 2014). A esclera normal sugere herança autossômica recessiva ou ligada ao X (VAN DIJK *et al.*, 2010), mas geralmente é herdada como autossômica dominante.

OI TIPO 5

Este tipo representa aproximadamente 5% dos pacientes diagnosticados com OI. Os afetados apresentam fragilidade óssea moderada à grave e alta variabilidade fenotípica (GROVER *et al.*, 2013). Esclera azulada e DI não estão presentes. As

características distintas deste tipo incluem: risco da formação de calos hiperplásicos nos locais de fratura ou cirurgia ortopédica, calcificação da membrana interóssea entre os ossos do antebraço, o que leva à restrição da pronos/ supinação e eventual deslocamento da cabeça radial e a presença de uma faixa hiperdensa metafisária subjacente às placas de crescimento. Os valores de fosfatase alcalina sérica podem ser elevados. Ao exame histológico, a organização lamelar do osso tem uma forma irregular diferente da organização lamelar normal (GLORIEUX *et al.*, 2000; ROUGHLEY *et al.*, 2003; CHEUNG e GLORIEUX, 2008; BASEL e STEINER, 2009; RAUCH *et al.*, 2010; VAN DIJK e SILLENCE, 2014).

2.4. GENÉTICA DA OI

Um das principais características da OI é a sua variabilidade fenotípica que resulta da heterogeneidade genética e bioquímica. A maior parte dos casos de OI tem herança autossômica dominante, sendo em menor número os casos de herança autossômica recessiva. Estima-se que 90% dos casos sejam causados por mutações dominantes nos genes *COL1A1* e *COL1A2* que codificam as cadeias alfa (α) de colágeno tipo I, a principal proteína do osso. Já a herança autossômica recessiva é responsável por aproximadamente 10% dos casos de OI, sendo em genes que codificam proteínas envolvidas com a homeostase da matriz, peças-chaves na formação do colágeno tipo I e no processo de montagem e transporte das cadeias prócolágenas (**Figura 1**) (BYERS *et al.*, 2006; MARTIN e SHAPIRO, 2007; SHAPIRO e SPONSELLOR, 2009; RAUCH *et al.*, 2010; VAN DIJK *et al.*, 2010; BEN AMOR *et al.*, 2010; FORLINO *et al.*, 2011; HOMAN *et al.*, 2011).

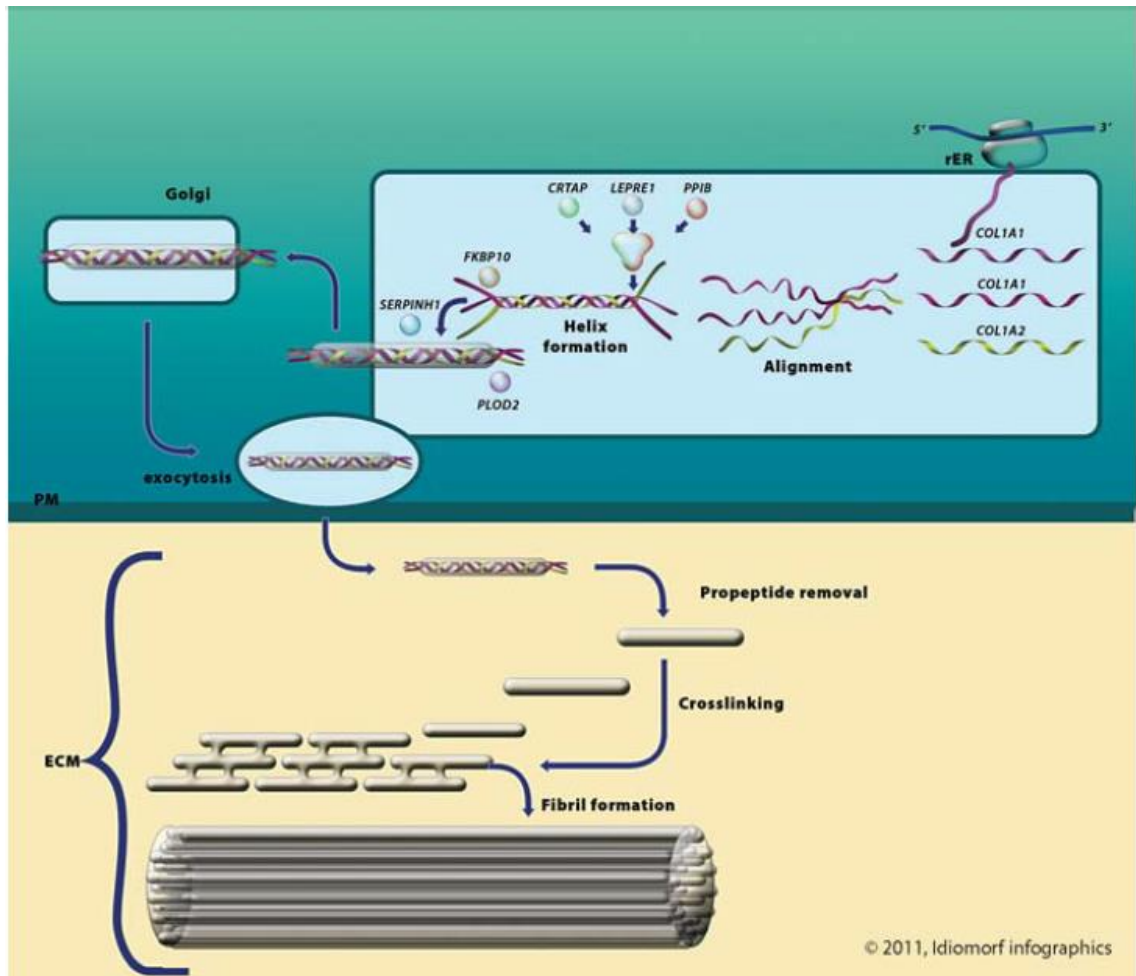


Figura 1. Visão geral da biossíntese do colágeno tipo I e os genes na OI (VAN DIKJ *et al*, 2011).

O colágeno tipo I é a principal proteína estrutural nos ossos, ligamentos e tendões. Ele é estruturado como um heterotrímero, constituído por uma tripla hélice, contendo duas cadeias idênticas $\alpha 1$ codificadas pelo gene *COL1A1* no cromossomo 17 e uma cadeia $\alpha 2$ codificada pelo gene *COL1A2* no cromossomo 7 (ZHAO e YAN, 2011; MARINI e BLISSETT, 2013).

O domínio helicoidal central é composto por repetições panorâmicas sobre o tripeptídeo Gly-x-y, em que x e y são em geral, prolina e hidroxiprolina, respectivamente. A tripla hélice do procolágeno é flanqueada pelos domínios N-e-C,

estas contêm extensões de comprimentos e são submetidos a clivagens antes da secreção para o espaço extracelular (BEM AMOR *et al.*, 2011; MARINI e BLISSETT, 2013).

A formação da tripla hélice requer um resíduo de glicina para cada terceira porção axial da sequência molecular, pois esta é o único resíduo suficientemente pequeno para caber dentro do espaço restrito no interior na hélice. Qualquer substituição do resíduo de glicina por um aminoácido maior pode ser altamente desorganizador da estrutura helicoidal, resultando em anormalidade estrutural (BEM AMOR *et al.*, 2011; MARINI e BLISSETT, 2013).

Duas classes gerais de mutações no colágeno tipo I estão associados a OI. A primeira classe de mutação leva a haploinsuficiência. O resultado destas mutações é um decréscimo quantitativo na produção estruturalmente normal do colágeno tipo I, o que resulta em um fenótipo mais leve de OI. A segunda classe de mutações consiste em anormalidades estruturais no colágeno tipo I, podendo afetar a associação da cadeia, formação da tripla hélice, secreção ou formação da fibrila. Geralmente a gravidade fenotípica depende da cadeia α afetada, a posição da mutação, o aminoácido substituto ou a combinação destas três variáveis, sendo assim, esta classe inclui fenótipo letal perinatal. Resíduos com grandes cadeias laterais são extremamente perturbadores à cadeia tripla, independentemente de onde eles são encontrados. Diferentes fenótipos foram encontrados com a mesma mutação (BEN AMOR *et al.*, 2011; LARON e PANDYA, 2013; VAN DIJK e SILLENCE, 2014; VALADARES *et al.*, 2014).

Em 2006, uma mutação no gene *CRTAP* foi descrito como a primeira forma recessiva de OI. Desde então, as novas mutações em genes responsáveis pela forma recessiva da doença tem sido identificadas, tais como: *FKBP10*, *LEPRE1*, *PLOD2*, *PPIB*, *SERPINF1*, *SP*, *BMP1* e *TMEM38B* (VALADARES *et al.*, 2014), sendo que *CRTAP*, *LEPRE1* e *PPIB* são genes que codificam proteínas que contribuem na fase

inicial de reconhecimento da cadeia procolágena e propagação do dobramento molecular; *FKBP10* e *SERPINH1* relativo a genes que codificam proteínas envolvidas na biossíntese do colágeno tipo I; *PLOD2* que envolve um gene codificador de proteínas envolvidas na formação de ligações cruzadas; *SP7* e *SERPINF1* relativo aos genes codificadores de proteínas envolvidas na diferenciação das células ósseas; *BMP1* que envolve gene codificador de proteínas de clivagem do propeptídeo C de procolágeno tipo I; *TMEM38B* codifica proteína importante para a regulação da liberação de cálcio do retículo endoplasmático. (FORLINO *et al.*, 2011; BYERS e PYOTT, 2012; MARINI e BLISSETT, 2013; VAN DIJK e SILLENCE, 2014).

As mutações homozigóticas em *CRTAP*, *LEPRE1* e *PPIB* geralmente resultam da supermodificação (provavelmente o excesso de hidroxilação, lise e glicosilação) das cadeias de procolágeno retidas no retículo endoplasmático rugoso (RER) presumivelmente devido a sua montagem atrasada em trímeros. Já a não ocorrência de supermodificação do procolágeno pode ser causada por mutações nos genes *SERPINH1* ou *FKBP10*, levando a formas autossômicas recessivas (CHRISTIANSEN *et al.*, 2010; HOMAN *et al.*, 2011; VAN DIJK e SILLENCE, 2014).

Além das formas recessivas, recentemente foi identificada uma única mutação na região 5' UTR do gene *IFTM5*, responsável pela OI tipo 5 que é apresenta padrão de herança autossômico dominante. A mutação heterozigótica adiciona 5 resíduos no N-terminal da proteína IFTM5.

Mais de 2000 mutações diferentes no *COL1A1* e *COL1A2* já foram identificadas (BEM AMOR *et al.*, 2011; VAN DIJK e SILLENCE, 2014). Em 2013, mutações em *PLS3* foram identificadas em famílias com osteoporose e fraturas que se manifestavam já na infância, como um padrão de herança ligada ao X (VAN DIJK e SILLENCE, 2014; VALADARES *et al.*, 2014). A descrição clínica cuidadosa em combinação com o

conhecimento da genética molecular específica podem ser o ponto de partida para o desenvolvimento e avaliação de terapias para pacientes com doenças hereditárias, incluindo a OI (BEM AMOR *et al.*, 2011; VAN DIJK e SILLENCE, 2014).

2.5. TRATAMENTO CLÍNICO

Atualmente ainda não existe cura para a OI, não existindo uma terapia totalmente efetiva. O tratamento é variado, dependendo da gravidade da OI, grau de acometimento e idade do paciente, sendo que em qualquer caso a estratégia de tratamento deve proporcionar o máximo de função, autonomia e integração com a sociedade. Devido à complexidade e variabilidade da doença uma abordagem multidisciplinar está indicada, incluindo na equipe especialidades tais como pediatra, genética, endocrinologia, enfermagem, ortopedia, fisioterapia, nutrição, entre outras (CHEUNG e GLORIEUX, 2008; MONTI *et al.*, 2010; VAN DIJK *et al.*, 2011; DWAN *et al.*, 2014; VANZ, 2013; ZAMBRANO *et al.*, 2014).

Por muitos anos as estratégias de tratamento disponíveis baseavam-se em: não cirúrgico (analgésia, fisioterapia, reabilitação funcional e órteses) e tratamento cirúrgico (inserção de hastas intramedulares, cirurgia de coluna e impressão basilar), no entanto estas abordagens não alteram a fragilidade óssea, que em muitos casos é grave. Sendo assim, posteriormente uma abordagem farmacológica foi associada às outras estratégias, uma vez que medicamentos aumentavam a força do osso e diminuía o número de fraturas (LAND *et al.*, 2006; GLORIEUX, 2008; CHEUNG e GLORIEUX, 2008).

O objetivo fundamental da reabilitação física é maximizar a função motora e competência nas atividades cotidianas do paciente. Isto é especialmente importante na

infância, quando esses fundamentos são estabelecidos e vivenciados já preparando para uma vida adulta o mais independente possível (FORLINO *et al.*, 2011).

O acompanhamento nutricional tem um papel muito importante durante o tratamento para melhorar a qualidade óssea em indivíduos com OI. Uma ingestão adequada (incluindo uma dieta rica em cálcio e vitamina D) e manutenção do estado nutricional adequado é necessário para aumentar a saúde dos ossos e diminuir o número de fraturas ao longo da vida. Sendo que, a ingestão regular de cálcio durante a infância e adolescência é fundamental para a manutenção da saúde do osso, bem como a vitamina D que desempenha um papel importante na homeostase do cálcio e conservação do esqueleto (REID, 2008; CHAGAS *et al.*, 2012; ZAMBRANO *et al.*, 2014; GORTER *et al.*, 2014).

O tratamento odontológico é indicado em casos de pacientes que apresentem DI, onde fratura, fragilidade e desgaste excessivo dos dentes podem estar presentes. Sabe-se que 85% do tecido dentário é constituído de colágeno tipo I. Assim, o tratamento odontológico e ortodôntico deve iniciar precocemente, a fim de evitar infecções e deformidades faciais devido à perda dentária ou má oclusão (CHEUNG e GLORIEUX, 2008; MONTI *et al.*, 2010; VAN DIJK *et al.*, 2011; WOMACK, 2014).

A perda auditiva é uma característica secundária, comum na OI, podendo ser mais comum na OI tipo 1. É geralmente progressiva, muitas vezes com deficiência condutiva e neurosensorial mista, principalmente bilateral e começando na segunda à quarta década de vida. Quando a amplificação não é adequada, podem ser indicadas opções cirúrgicas (PILLION *et al.*, 2011; FORLINO *et al.*, 2011).

Na grande maioria dos casos, o acompanhamento psicológico de pacientes e familiares se faz necessário, uma vez que as consequências psicossociais da OI podem incluir isolamento social, demora no diagnóstico definitivo da doença e dificuldade em

ter acesso a centros de referência, com profissionais experientes no manejo da OI. O suporte emocional torna-se necessário, auxiliando pais e pacientes a entender as alterações decorrentes da instalação da incapacidade (BASEL e STEINER, 2009; DOGBA *et al.*, 2014).

O manejo ortopédico não cirúrgico é essencial nos pacientes com OI mais gravemente afetados, uma vez que em muitos casos pode haver deformidades e fraturas intrauterinas e perinatais. O objetivo deste tratamento é tratar e prevenir fraturas, corrigir deformidades e evitar sua recorrência, promovendo um bom prognóstico de deambulação (CHEUNG e GLORIEUX, 2008). Quando há a confirmação de fratura, sempre que possível elas são tratadas de forma conservadora, por equipes qualificadas, preferencialmente em centros de referência. O tempo de consolidação da fratura não é prejudicado pela OI (MONTI *et al.*, 2010).

2.6. TRATAMENTO CIRÚRGICO

O tratamento cirúrgico visa a evitar/corrigir as deformidades ósseas que prejudicam a funcionalidade e diminuir a frequência das fraturas, proporcionando assim um desenvolvimento mais próximo da normalidade e muitas vezes sendo crucial para a deambulação (SANTILI *et al.*, 2004; MONTI *et al.*, 2010; FORLINO *et al.*, 2011).

Em 1959, Solfied e Millar introduziu o conceito de osteotomias com hastes intramedulares para o tratamento de fraturas e deformidades de ossos longos em pacientes com OI. O tratamento proposto envolve várias osteotomias do segmento, realinhamento dos fragmentos e fixação com haste intramedular, possibilitando dessa forma o crescimento dos ossos longos forme segmentos ósseos sem a proteção da haste. Embora, levando a uma excelente correção da deformidade e prevenção de fratura, este procedimento apresentou muitas complicações, incluindo a desvascularização e

desgaste ósseo, além de eventualmente necessitar de reintervenções (KHOSHHAL e ELLIS, 2001; WATZL *et al.*, 2009; LARON e PANDYA, 2013).

Entretanto, a necessidade de múltiplas intervenções cirúrgicas levou Bailey e Dubow, em 1963, a desenvolver um sistema de hastes extensíveis, capazes de alongarem-se por telescopagem passiva, já que são fixadas nas epífises do osso (por uma peça T) (LANG-STEVENSON e SHARRARD, 1984; WATZL *et al.*, 2009; LARON e PANDYA, 2013). Sendo assim, as hastes extensíveis sofreram algumas melhorias e atualmente estão se tornando um dos pilares para o tratamento (IMAJIMA *et al.*, 2014). Hastes extensíveis estão indicadas em pacientes com expectativa de crescimento ósseo maior que três centímetros, já as hastes não extensíveis são indicadas em pacientes na maturidade esquelética ou que não tenham expectativa de crescimento maior que três centímetros (SANTILI *et al.*, 2005; VOLPON, 2008; WATZL *et al.*, 2009; ABULSAAD e ABDELRAHMAN, 2009).

As condições para o sucesso da utilização da haste não extensível dependem de que a haste se mantenha no local apropriado e que seja de tamanho adequado. Como este método não é extensível pode ter como complicações o risco de protrusões corticais, uma vez que a síntese intramedular não acompanha o crescimento ósseo. (SANTILI *et al.*, 2004, 2005, 2010; WATZL *et al.*, 2009; ABULSAAD e ABDELRAHMAN, 2009).

Bem como as deformidades em ossos longos, as deformidades na coluna também são passíveis de procedimentos cirúrgicos. A progressão contínua dessas deformidades podem levar à deterioração das funções pulmonares e motoras dos pacientes, afetando o prognóstico sociais e de vida (WATANABE *et al.*, 2007). A escoliose é difícil de ser tratada com órtese devido à tendência a deformação do colete (MONTI *et al.*, 2010) elas só podem prevenir o agravamento da anomalia existente.

Para os pacientes com escoliose grave ($> 30^\circ$ Cobb), o tratamento cirúrgico pode ser uma boa opção, se a qualidade óssea permitir o procedimento (WATANABE *et al.*, 2007; MONTI *et al.*, 2010; ZHAO e YAN, 2011; VAN DIJK *et al.*, 2011).

2.7. TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

Ao longo dos anos, várias formas terapêuticas foram testadas, afim de, melhorar a qualidade do osso em OI, incluindo hormônios (calcitocina, cortisona, estrogênios, androgênios e tiroxina), vitaminas (A, C e D) e minerais (alumínio, cálcio, fluoreto de magnésio, fosfato e estrôncio), porém sem resultados satisfatórios (GLORIEUX, 2007) (DWAN *et al.*, 2014).

No final da década de 80, Devogelaer *et al.* relataram a melhora clínica e radiológica pronunciada de um paciente com OI de 12 anos após 1 ano de tratamento com pamidronato de sódio (GLORIEUX, 2008). No ano seguinte, 1988, Huaux e Lokietek também publicaram um relato de caso sobre uma criança com OI grave tratada com pamidronato de sódio intravenoso, onde puderam observar aumento significativo da densidade mineral óssea da metáfise do punho, através de confirmação radiográfica (ASTRÖM e SÖDERHÄLL, 2002). Através destes primeiros relatos de casos se pode traçar uma nova perspectiva para o tratamento farmacológico da OI.

Em 1998, Glorieux *et al* publicaram o primeiro ensaio clínico não controlado envolvendo uma série de 30 crianças maiores de 3 anos e adolescentes com a forma moderada e grave de OI tratadas com infusão de pamidronato de sódio cíclico, tendo como resultados: redução das concentrações de fosfatase alcalina sérica, aumento da densidade mineral óssea dos corpos vertebrais, diminuição das taxas de fraturas por ano, alívio de dor crônica e fadiga, confirmando os resultados benéficos apontados por estudos anteriores (GLORIEUX *et al.*, 1998; PHILLIPI *et al.*, 2008; BASEL e

STEINER, 2009). Um estudo em Montreal (PLOTKIN *et al.*, 2000) descreveu nove crianças com OI grave com idade menor de três anos tratadas com pamidronato durante 12 meses e os resultados foram comparados com os de crianças não tratadas pareadas por idade e sexo. Os resultados demonstraram que o grupo tratado teve aumento da densidade mineral entre 86% e 227% com significativo aumento da densidade óssea ($p < 0,001$), também se observou a aceleração do crescimento, possivelmente devido à redução da taxa de fraturas no nível das cartilagens de crescimento.

Posteriormente, diversos estudos foram publicados demonstrando a eficácia do tratamento com pamidronato de sódio, com resultados significativos em diversas variáveis (Tabela 2).

Tabela 2. Resumo de estudos publicados avaliando pacientes tratados com pamidronato dissódico endovenoso.

Referência	Rauch <i>et al</i> , 2002	Zeitelin <i>et al</i> , 2003	Rauch <i>et al</i> , 2003	Rauch <i>et al</i> , 2003	Dimeglio <i>et al</i> , 2004	Forin <i>et al</i> , 2005	Vallo <i>et al</i> , 2005	Land <i>et al</i> , 2006	Astrom <i>et al</i> , 2007
País	Canadá	Canadá	Canadá	Canadá	USA	França	México	Canadá	Suécia
Idade	1,4-17 a	0,04-15,6 a	3-18 a	0,2-15,9 a	1-35m	0,1-16,1 a	0,4-25 a	0,5-15,7 a	3-13 m
N ptes	45	116	40	56	9	29	10	59	11
Dose	9mg/kg/a	9mg/kg/a	9mg/kg/a	9mg/kg/a	9mg/kg/a	9mg/kg/a	9mg/kg/a	9mg/kg/a	9mg/kg/a
Desenho	EC prosp	EC retrosp	EC prosp	EC control	EC prosp	Observ	EC retrosp	EC prosp	Observ prosp
Tempo	1-4 anos	1-4 anos	4 anos	4 anos	11-29 meses	12-36 meses	2-5 anos	3 anos	3-6 anos
Resultados	↑Eco ↑VO ↓RO	↑ Escore-Z	Ca i ↔ ↑PTH ↓NTX	↑DMO ↑VO ↑CMO	↑DMO ↓TF ↓FA ↓NTX	↓ DO ↓TF ↓FA ↑DMO	↓TF ↑DMO	↑ Mob	↑ DMO ↓RO ↑Mob
E.Ad	↑TM	↑ Peso	↓Ca as ↓RO	Não descrito	Febre 1° ciclo	Febre 1° ciclo H.cal	Sintomas gripais	Não descrito	Não descrito

a: ano; m: mês; d:dia

EC prosp: ensaio clínico prospectivo; EC retrosp: ensaio clínico retrospectivo; EC control: ensaio clínico controlado; Observ: observacional; Observ prosp: observacional prospectivo; Eco: espessura cortical; VO: volume ósseo; RO:

reabsorção óssea; TM: tempo de mineralização; Ca i: cálcio iônico; PTH: paratormônio; NTX: porção aminoterminal do colágeno I; Ca as: cálcio assintomático; DMO: densidade mineral óssea; CMO: conteúdo mineral ósseo; TF: taxa de fratura; FA: fosfatase alcalina; Mob: mobilidade.

Conforme a literatura, quanto mais precocemente se inicia o tratamento com pamidronato, maiores são os ganhos relacionados à mobilidade e deambulação dos pacientes com OI (GLORIEUX, 2007; CHEUNG e GLORIEUX, 2008; BISHOP, 2010). Outro estudo recente realizado por Kusumi também relatou a experiência no tratamento com pamidronato de sódio em crianças com dois anos ou menos, descrevendo como principais resultados o aumento significativo da DMO no primeiro ano de tratamento e após um ano, além da melhora da taxa de fraturas antes do tratamento e durante o tratamento (KUSUMI *et al.*, 2014) Estudos histomorfométricos também mostram que o principal efeito do pamidronato é aumentar a espessura cortical e o volume do osso trabecular (GLORIEUX *et al.*, 1998; ASTRÖM e SÖDERHÄLL, 2002; RAUCH *et al.*, 2003; ARIKOSKI *et al.*, 2004; KUSUMI *et al.*, 2014).

Atualmente a terapia farmacológica mais utilizada rotineiramente para o tratamento da OI são os bifosfonados. Embora sua ação não melhore a anormalidade do colágeno característico da OI, sua administração aumenta substancialmente a densidade mineral óssea e tem sido amplamente descrito em diversos estudos (GLORIEUX *et al.*, 1998; ASTRÖM e SÖDERHÄLL, 2002; FALK *et al.*, 2003; ROUGHLEY *et al.*, 2003; BARBOSA, 2006; GLORIEUX, 2007; RUSSELL, 2007; CASTILLO e SAMSON-FANG, 2009; DWAN *et al.*, 2014). Em médio prazo, provocam alteração importante na história natural da doença, mais evidente nas formas mais graves da OI, com redução significativa da dor óssea e da taxa de fraturas, determinando a percepção da melhoria da qualidade de vida dos pacientes tratados (RAUCH *et al.*, 2002; BARBOSA, 2006; VALLO *et al.*, 2006; GLORIEUX, 2008; BISHOP *et al.*, 2010; DWAN *et al.*, 2014).

Os efeitos dos bifosfonados no metabolismo cálcio foram descobertos há mais de 30 anos, e que, já estão bem estabelecidos como os principais fármacos utilizados para o tratamento de doenças ósseas associadas à reabsorção óssea excessiva (RUSSELL, 2007). Eles são potentes fármacos que atuam inativando a ação dos osteoclastos, inibindo dessa forma a reabsorção óssea (**Figura 2**). Também diminuem o remodelamento ósseo através da alteração do mecanismo de homeostase. Os compostos são análogos de pirofosfato que, quando administrados, caracteriza-se pela forte e rápida ligação aos cristais de hidroxapatita no osso que após sua fixação ao esqueleto só são liberados somente quando o osso é destruído no curso de renovação óssea. Estes agentes são inibidores potentes da reabsorção óssea, diminuindo a atividade dos osteoclastos, prevenindo a perda de ambos os ossos trabecular e cortical resultando em aumento da massa óssea (ASTRÖM e SÖDERHÄLL, 2002; GLORIEUX, 2008; MONTI *et al.*, 2010).

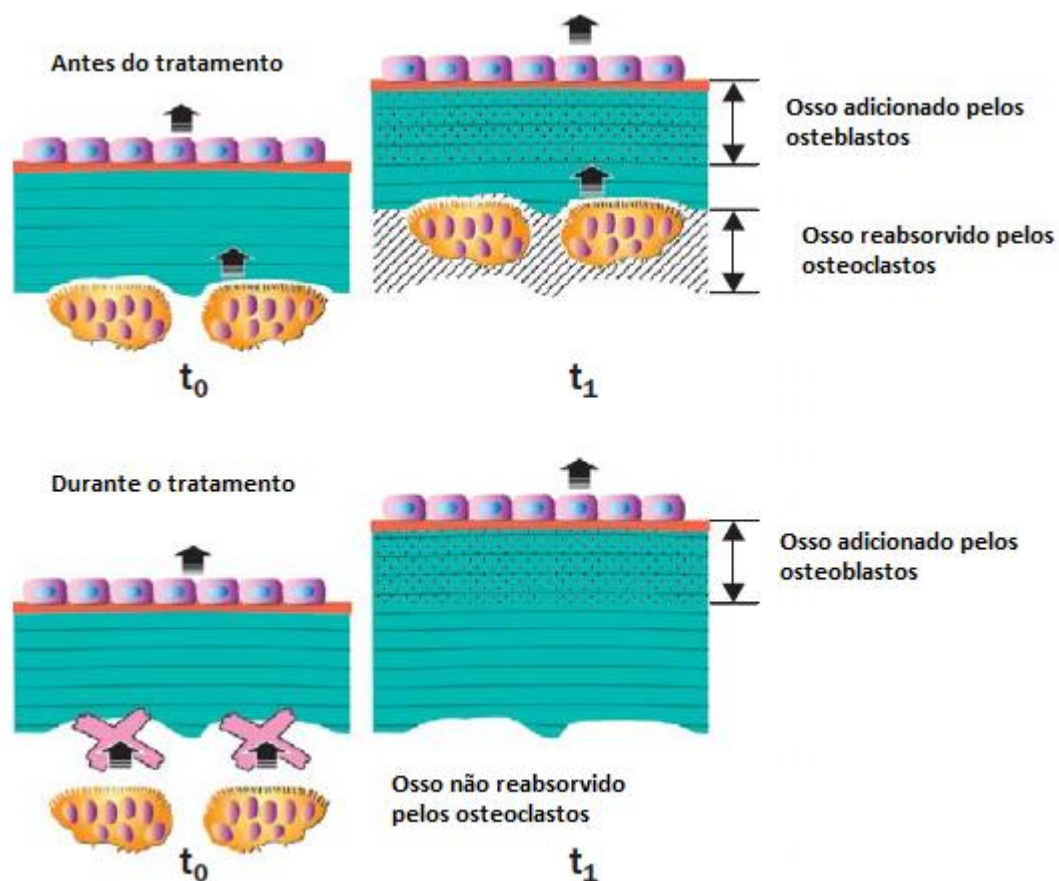


Figura 2. Modelo do mecanismo de ação dos bifosfonados. Durante o período de crescimento, a largura cortical é determinada pelo remodelamento ósseo. Neste mecanismo, osteoblastos e osteoclastos são ativos em lados opostos do córtex e portanto, não estão diretamente ligados. Portanto, os osteoclastos podem ser seletivamente alvos do pamidronato e a contínua formação óssea pode aumentar a espessura cortical. (Modificado de RAUCH e GLORIEUX, 2004).

Existem dois tipos diferentes de bisfosfonados, nitrogenados e não-nitrogenados (**Tabela 3**). Os bisfosfonados nitrogenados perturbam a formação de osteoclastos, sobrevivência e dinâmica do citoesqueleto. Já os não-nitrogenados iniciam a apoptose dos osteoclastos. De acordo com a administração, os bisfosfonados variam na sua eficácia e absorção (PHILLIPI *et al.*, 2008; DWAN *et al.*, 2014).

Tabela 3. Tipos de bifosfonados, seus mecanismos de ação e via de administração

Bifosfonado	Mecanismo de Ação	Via de Administração
Alendronato	Nitrogenado	Oral
Clodronato	Não - nitrogenado	Oral, Intravenoso
Etidronato	Não - nitrogenado	Oral
Ibandronato	Nitrogenado	Oral
Neridronato	Nitrogenado	Intravenoso
Olpadronato	Nitrogenado	Oral, Intravenoso
Pamidronato	Nitrogenado	Intravenoso
Risedronato	Nitrogenado	Oral
Tiludronato	Não - nitrogenado	Oral
Zolendronato	Nitrogenado	Intravenoso

Embora a grande parte dos estudos relacionados com bifosfonados seja referente ao pamidronato de sódio, pesquisas tem contemplado a investigação dos efeitos de outros bifosfonados na OI (**Tabela 4**).

Em estudo observacional, 15 crianças utilizaram por três anos alendronato dissódico e ao final do tratamento foi observado um aumento da densidade mineral óssea da coluna lombar e diminuição do número de fraturas em comparação ao período pré tratamento (RAUCH e GLORIEUX, 2004; GLORIEUX, 2008).

DiMeglio *et al* (2006) comparou a segurança da administração do tratamento intravenoso e oral de bifosfonados, definindo que tanto a terapia intravenosa quanto a oral são igualmente seguras. Sendo que, o alendronato é geralmente indicado para os tipos mais leves de OI (WARD *et al.*, 2005).

Tabela 4. Estudos publicados na literatura avaliando séries de pacientes tratados com bifosfonatos, exceto pamidronato.

Referência	Adami <i>et al</i> , 2003	Sakkers <i>et al</i> , 2004	Vyskocil <i>et al</i> , 2004	Bishop <i>et al</i> , 2010	Panigrahi <i>et al</i> , 2010	Bishop <i>et al</i> , 2013
País	Itália	Holanda	Rep. Tcheca	Reino Unido	Índia	Multicentrico
N pacientes	15 (31)*	16(34)*	30	53	10	94(143)*
Faixa etária	21 – 50 anos	3– 18 anos	13,7(md)	3,8-17 anos	0-7 anos	4-15 anos
Droga	Neridronato	Olpandronato	Alendronato	Risedronato	Ácido Zolendrônico	Risedronato
Via	Endovenosa	Oral	Oral	Oral	Endovenosa	Oral
Dose	400mg/a	10mg/m ² /d	5 ou 10mg/d	0,2;1 ou 2mg/kg/s	2-4mg	2,5-5mg/d
Desenho	EC contr randomizado	EC contrl randomizado	EC prosp	EC contrl randomizad o	Observacional	EC contrl randomizado
Seguimento	1 ano	2 anos	1 ano	2 anos	3 anos	2 anos
Resultados	↑DMO ↓TO ↓TF	↑DMO ↑CMO ↓TF	↑DMO ↓TO ↓TF	↑MOB ↓TF	↑DMO ↓TF	↑DMO ↓TF

a: ano

EC: ensaio clínico; DMO: densidade mineral óssea; TO: *turnover ósseo*; TF: taxa de fratura; CMO: conteúdo mineral ósseo; MOB: mobilidade.

* Os valores menores representam o grupo que recebeu medicação. Os valores em parênteses representam o número total de participantes do estudo.

Em termos gerais, os bisfosfonados têm sido bem tolerados em pacientes pediátricos, entretanto existem eventos adversos e colaterais descritos na literatura, além de não existir um consenso sobre quanto tempo deve durar o tratamento (PHILLIPI *et al.*, 2008).

Um dado interessante relatado nos estudos se refere aos efeitos colaterais ligados ao uso de bifosfonados em adultos, tais como uveíte, ulceração esofágica, trompocitopenia e necrose avascular da mandíbula que raramente acometem a população pediátrica. Reações associadas à fase aguda, incluindo febre, mal estar, dor de cabeça, náuseas, vômito e/ou miosíte podem estar presentes no início do tratamento medicamentoso, tanto orais quanto intravenosos, mas principalmente na primeira

infusão de pamidronato. Normalmente estes sintomas são de curta duração e de fácil manejo (RAUCH e GLORIEUX, 2004; LETOCHA *et al.*, 2005; DIMEGLIO e PEACOCK, 2006; BACHRACH e WARD, 2009; BISHOP *et al.*, 2010; DWAN *et al.*, 2014).

Há relatos de raros episódios de hipocalcemia, em geral assintomática relacionadas as infusões de pamidronato, uma vez que ela pode causar queda transitória do cálcio sérico com aumento compensatório do PTH, também pode haver hipofosfatemia e hipomagnesemia, em geral também assintomáticas. Crianças com história prévia de hiper-reatividade das vias aéreas podem apresentar desconforto respiratório grave relacionado ao início da terapia medicamentosa (GLORIEUX *et al.*, 1998; CHEUNG e GLORIEUX, 2008; BACHRACH e WARD, 2009). Em 2008, Glorieux *et al* observou em seu estudo alguns eventos desfavoráveis relacionados ao tratamento com estes medicamentos, salientando: redução na taxa de remodelação óssea, diminuição na reabsorção da placa de cartilagem de crescimento, além de atraso na cicatrização dos sítios de osteotomia.

Em meninas adolescentes, os potenciais eventos adversos sobre a saúde reprodutiva devem ser considerados. A meia-vida dos bifosfonados é estimada em anos, podendo estar ativos no osso anos após o término da terapia, não se sabe ao certo se isso causaria problemas durante a gestação. Portanto, é prudente restringir esta terapêutica em casos moderados e graves de OI em que os riscos claramente superariam os benefícios (PHILLIPI *et al.*, 2008; BACHRACH e WARD, 2009).

Uma recente revisão bibliográfica investigou estudos relativos ao uso de bifosfonados em mulheres em idade reprodutiva, uma vez que isso tem se tornado recorrente. A maior preocupação em relação ao uso de bifosfonados em mulheres em idade fértil está relacionada com o aumento das necessidades de cálcio durante a

gestação e lactação, as propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos bifosfonados e toxicidade transplacentária dos bifosfonados. Os estudos em relação às mulheres expostas aos bifosfonados antes da concepção ou durante a gravidez não demonstraram eventos adversos graves, quer para os fetos ou para as mães. No entanto, existem casos de diminuição da idade gestacional, de baixo peso ao nascimento e hipocalcemia transitória (STATHOPOULOS *et al.*, 2011).

Deste modo, as grandes questões atuais relevantes em relação ao uso de bifosfonados por crianças e adolescentes dizem respeito ao possível efeito prejudicial do medicamento no crescimento ósseo (PLOTKIN *et al.*, 2000; RAUCH e GLORIEUX, 2004; GLORIEUX, 2008; NICOLAOU *et al.*, 2012), mas também em relação ao tempo de tratamento que o paciente deve ser submetido, aos critérios para interrupção do tratamento e os critérios para reativação da terapia numa fase posterior, continuam ainda indefinidas (RAUCH e GLORIEUX, 2004; BACHRACH e WARD, 2009; BISHOP, 2010). Outra questão importante diz respeito a taxa de fraturas, as evidências atuais, ainda que limitadas, demonstram que os bifosfonados orais e intravenosos aumentam a densidade mineral óssea em crianças e adultos com esta condição. O que não está claro é se o tratamento reduz o risco de fraturas a longo prazo e os benefícios nos indicadores de qualidade de vida (BRADBURY *et al.*, 2012; DWAN *et al.*, 2014; HALD *et al.*, 2014).

2.8. TRATAMENTO COM PAMIDRONATO NA OI NO BRASIL

No Brasil, o tratamento da OI é disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS) desde 2001, com a instituição da portaria GM 2305/2001, sendo o estabelecimento desta portaria no país é reflexo da organização e participação da sociedade civil na discussão acerca das políticas públicas de saúde. A portaria definiu: a criação e normas de cadastramento de Centros de Referência em OI (CROIS) no

território nacional; elegibilidade para o tratamento; pamidronato como medicação a ser utilizada nos CROIS e exames complementares necessários para o acompanhamento em tratamento (PORTARIA MS 2305., 2001).

Desde 2001, quatorze centros de referência foram cadastrados e estão em atividade no país. O protocolo de tratamento foi atualizado em 2013 pela portaria 1306/2013 sendo introduzido o alendronato dissódico, como alternativa de uso de bifosfonados e definido critérios como interrupção de tratamento, além de parâmetros clínicos para avaliação da resposta terapêutica. Atualmente, o tratamento com pamidronato dissódico é indicado em pacientes com OI forma grave tipo III e IV ou em formas leves com história de três ou mais fraturas anuais incluindo fraturas de coluna ou que possuam deformidades dos membros que necessitem cirurgia, com idade entre 0 meses a 21 anos (PORTARIA MS 1306., 2013).

Dos 14 centros de referência credenciados no Brasil, o Hospital de Clínicas de Porto Alegre foi o único centro credenciado no RS. O Centro de Referência em OI do HCPA (CROI-HCPA) está sob a coordenação do Serviço de Genética Médica e oferece diagnóstico, tratamento e acompanhamento periódico para pacientes adultos e pediátricos vinculados ao Sistema Único de Saúde (SUS). É composto por uma equipe multidisciplinar e atende pessoas de todas as idades com suspeita ou diagnóstico de OI. Até dezembro de 2012 haviam 115 pacientes (adultos e pediátricos) cadastrados e acompanhados no ambulatório de Osteogênese Imperfeita, destes 48 receberam indicação para tratamento medicamentos com pamidronato de sódio segundo os critérios do Ministério da Saúde.

Atualmente o CROI-HCPA possui 130 pacientes cadastrados em acompanhamento periódico, sendo 84 destes com idade entre 3 meses e 18 anos.

Os pacientes são atendidos no ambulatório a cada 2-6 meses onde são avaliados clinicamente com dados referentes as fraturas, realização de cirurgias ortopédicas, antropometria, deformidades ósseas, presença de dor, atividade física e nutrição.

3. JUSTIFICATIVA

A OI é uma doença rara que afeta 1 a cada 10.000 a 20.000 nascidos vivos, cuja morbidade e mortalidade é alta devido a fraturas de repetição. O uso da terapia com bifosfonados tem sido largamente utilizada nos últimos anos como tratamento dos pacientes acometidos pela doença, sendo demonstrados dados controversos. Segundo a última revisão sistemática do Cochrane em 2014, as evidências atuais, ainda que limitadas, demonstram que bifosfonados orais ou intravenosos aumentam a densidade mineral óssea em crianças e adultos com OI, entretanto não se tem dados consistentes sobre se o tratamento diminui consistentemente a taxa de fraturas e a respeito da segurança a longo prazo (DWAN *et al.*, 2014). No Brasil, os dados publicados sobre os efeitos do pamidronato de sódio em OI são escassos. Em 2006, uma dissertação de mestrado realizada no Rio de Janeiro versou sobre os efeitos do tratamento com pamidronato em 47 pacientes tendo como resultados mais expressivos: aumento da densidade mineral óssea, melhora da mobilidade, diminuição da dor óssea e taxa anual de fraturas, entretanto estes dados ainda não foram publicados (BARBOSA,2006).

Considerando que o Hospital de Clínicas de Porto Alegre é Centro de Referência para Tratamento em Osteogênese Imperfeita desde 2001, dados do resultado do tratamento com pamidronato de sódio em OI nesta instituição poderão auxiliar na política pública de saúde.

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GERAL

Avaliar o tratamento com pamidronato de sódio cíclico nas formas moderada e grave de OI no Hospital de Clínicas de Porto Alegre no período de 2002 a 2012.

4.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

- a) Comparar a massa mineral óssea da coluna lombar (L1-L4) e corpo total antes e após o tratamento com pamidronato de sódio;
- b) Avaliar o número de fraturas antes a após o tratamento com pamidronato de sódio;
- c) Comparar as características de mobilidade antes e após o tratamento com pamidronato;
- d) Comparar dosagem de cálcio, fósforo, fosfatase alcalina antes e após tratamento com pamidronato;
- e) Avaliar a adesão ao tratamento com pamidronato de sódio na amostra;
- f) Descrever os efeitos adversos do tratamento com pamidronato.

5. HIPÓTESE PRIMÁRIA E DESFECHOS DO TRABALHO

A hipótese primária é que o pamidronato de sódio cíclico leva a aumento da densidade óssea.

Serão considerados desfechos secundários:

1. Número de fraturas/ano
2. Mobilidade

3. Efeito do pamidronato de sódio em parâmetros ósseos bioquímicos
4. Efeitos adversos descritos

6. METODOLOGIA

6.1. Delineamento

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo.

6.2. Local do Estudo

Este estudo foi realizado no Centro de Referência para Tratamento de Osteogênese Imperfeita do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (CROI- HCPA).

6.3. Critérios de Inclusão

Foram incluídos na pesquisa crianças e adolescentes, segundo os critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS), com diagnóstico de Osteogênese Imperfeita nas formas moderada e grave que receberam tratamento cíclico de pamidronato de sódio no CROI – HCPA no período de 2002 a 2012.

6.4. Critérios de Exclusão

Foram excluídos os casos cujos dados de prontuários médicos apresentavam mais de 50% de dados incompletos.

6.5. Considerações Éticas

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre sob o número 13- 0079. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi dispensado por se tratar de estudo retrospectivo. Foi assinado o Termo de Compromisso para a Utilização de Dados pelos pesquisadores.

6.6. Coleta de Dados

Os dados foram coletados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre no período entre março de 2013 a fevereiro de 2014. Todos os prontuários dos pacientes que realizaram tratamento de pamidronato cíclico foram revisados, sendo que os prontuários incompletos não foram analisados.

6.6.1. Dados Clínicos

Os parâmetros clínicos foram obtidos durante as consultas médicas para acompanhamento dos pacientes com OI, bem como durante as internações para tratamento com pamidronato de sódio. Itens como idade, gênero, tipo de OI, presença de dentinogênese imperfeita, escleras azuladas, idade da primeira fratura foram coletados e analisados.

A mobilidade dos pacientes foi avaliada de acordo com critérios de Land *et al* (2006):

- 0 - restrito a cadeira de rodas;
- 1 - capaz de andar com ajuda;
- 2 - capaz de andar em casa com ou sem ajuda;
- 3 - capaz de andar curtas distancias com ou sem ajuda;
- 4 - capaz de andar independentemente.

6.6.2. Dados bioquímicos

Os dados bioquímicos foram coletados durante a internação dos pacientes para infusão cíclica de pamidronato de sódio. Cálcio, Fósforo e Fosfatase Alcalina foram sistematicamente coletados no primeiro dia de internação (primeira coleta) e após três dias de infusão (segunda coleta). O cálcio total foi analisado pelo método *Colimétrico – Ortocresolftaleína* (Advia 1800) e seus valores de referência eram 8,6 a 10 mg/dL; o fósforo através do método *UV Fosfomolibdato* (Hitachi 917, Roche), seus valores de referência eram de 2,4 a 5,1 mg/dL e a fosfatase alcalina pelo método *Cinético Colorimétrico* (IFCC modificado) (Advial 1800) com valores de referência utilizados eram de 99 a 345 U/L.

6.6.3. Densidade Mineral Óssea

A densidade mineral óssea foi mensurada através do DXA (*dual energy x-ray absorptometry*) utilizando o aparelho HOLOGIC QDR – 4500 (Versão 8 26 a: 3). O cálculo dos valores da densitometria óssea foi expresso em gramas de conteúdo mineral tanto para coluna lombar (L1-L4) como em corpo total.

6.7. Análise Estatística

As variáveis quantitativas foram descritas por média e desvio padrão ou mediana e amplitude interquartílica. As variáveis categóricas foram descritas por frequências absolutas e relativas.

Para comparar médias antes e após o tratamento, o teste t-Student pareado foi aplicado.

Para comparar as taxas de fraturas nos três momentos avaliados, o teste de Friedman em conjunto com Wilcoxon foram aplicados.

Na comparação do número de fraturas por ano e velocidade de crescimento por tipo de OI, o teste de Kruskal-Wallis foi utilizado complementado pelo teste de Mann-Whitney.

A associação entre o tipo de OI com o percentual de adesão foi avaliada pela Análise de Variância (ANOVA) *one-way*.

A associação entre as variáveis contínuas com distribuição assimétrica foi avaliada pelo coeficiente de correlação de Spearman.

A comparação dos níveis séricos de fosfatase alcalina e de densidade mineral óssea ao longo do tempo foi avaliada pelo modelo de equações de estimativas generalizadas (GEE) com ajuste por Bonferroni.

O nível de significância adotado foi de 5% e as análises foram realizadas utilizando o programa SPSS V.18.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABOI – Associação Brasileira de Osteogênese Imperfeita.2014. Disponível em: www.aboi.org.br Acesso: 14/05/2014.

Abulsaad M, Abdelrahman A. Modified Sofield-Millar operation: less invasive surgery of lower limbs in osteogenesis imperfect. *International Orthopaedics*. 2009; 33(2): 527-532.

Aglan MS, Hosny L, El-Houssini, R et al. A scoring system for the assessment of clinical severity in osteogenesis imperfect. *J Child Orthop*. 2012;6:29-35.

Åström E, Jorulf H, Söderhäll S. Intravenous pamidronate treatment of infants with severe osteogenesis imperfecta. *Arch Dis Child*. 2007; 92:332-338.

Aström E, Söderhäll S. Beneficial effect of long term intravenous bisphosphonate treatment of osteogenesis imperfecta. *Arch Dis Child*. 2002; 86(5): 356-64.

Bachrach LK, Ward LM. Clinical review 1: Bisphosphonate use in childhood osteoporosis. *Journal Clin Endocrinol Metabo*.2009; 94(2): 400-409.

Balkefors V, Mattsson E, Pernow Y, Saaf M. Functioning and quality of life in adults with mild-to-moderate osteogenesis imperfecta. *Physiother Res Int*. 2013; 18(4): 203-11.

Barbosa CO. Estudo da Efetividade do Tratamento da Osteogênese Imperfeita com Pamidronato Dissódico no Instituto Fernandes Figueira/Fundação Oswaldo Cruz – Centro de Referência para Osteogênese Imperfeita do Rio de Janeiro. [dissertação de mestrado]. Rio de Janeiro. Fundação Oswaldo Cruz/ Instituto Fernandes Figueira Pós-Graduação em Saúde da Criança e da Mulher. IFF/FIOCRUZ; 2006.

- Basel D, Steiner RD. Osteogenesis imperfecta: Recent findings shed new light on this once well-understood condition. *Genetics in Medicine*. 2009; 11:375-85.
- Ben Amor M, Glorieux FH, Rauch F. Genotype-Phenotype Correlations in Autosomal Dominant Osteogenesis Imperfecta. *J Osteoporos*. 2011; 540178.
- Bishop N, Harrison R, Ahmed F, et al. A randomized, controlled dose-ranging study of risedronate in children with moderate and severe osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res*. 2010;25 (1): 32-44.
- Bradbury LA, Barlow S, Geoghegan F, et al. Risedronate in adults with osteogenesis imperfecta type I: increased bone mineral density and decreased bone turnover, but high fracture rate persists. *Osteoporos Int*. 2012; 80(23): 285-94.
- Brasil. Ministério da Saúde. Diário Oficial da União. Portaria 1306 de 22 de novembro de 2013;
- Byers PH, Krakow D, Nunes ME, Pepin M. Genetic evaluation of suspected osteogenesis imperfecta (OI). *Genet Med*. 2006; 8(6): 383-8.
- Byers PH, Pyott SM. Recessively inherited forms of osteogenesis imperfecta. *Annu Rev Genet*. 2012; 46: 475-97.
- Castillo H, Samson-Fang L. Effects of bisphosphonates in children with osteogenesis imperfecta: an AACPDMD systematic review. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2008; 51:17-29.
- Chagas CEA, Roque JP, Santa Rosa EP, Lazaretti-Castro M, Martini L. Do patients with osteogenesis imperfecta need individualized nutritional support? *Nutrition*. 2012; 28(2): 138-42.
- Cheung MS, Glorieux FH. Osteogenesis Imperfecta: Update on presentation and management. *Rev. Endocr Metab Disord*. 2008; 9:253-60.

Choi J-H, Shin Y-L, Yoo H-W. Short-term efficacy of monthly pamidronate infusion in patients with osteogenesis imperfecta. *J Korean Med science*.2007; 22(2): 209–12.

Christiansen HE, Schwarze U, Pyott SM, et al. Homozygosity for a missense mutation in SERPINH1, which encodes the collagen chaperone protein HSP47, results in severe recessive osteogenesis imperfecta. *Am J Hum Genet*. 2010; 12; 86(3): 389-98.

DiMeglio LA, Peacock M. Two-year clinical trial of oral alendronate versus intravenous pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res*. 2006; 21:132-140.

Dogba MJ, Rauch F, Tre G, Glorieux FH, Bedos C. Shaping and managing the course of a child's disease: parental experiences with osteogenesis imperfecta. *Disabil Health J*. 2014; 7(3): 343-9.

Dwan K, Phillipi CA, Steiner RD, Basel D. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. *Cochrane Database Syst rev*. 2014. 23;7.

Engelbert RH, Uiterwaal CS, Gerver WJ, et al. Osteogenesis Imperfecta in Childhood: Impairment and Disability. A Prospective Study with 4-year follow-up. *Arch Phys Med Rehabil*. 2004; 85(5):772-8.

Falk MJ, Heeger S, Lynch KA, et al. Intravenous Bisphosphonate Therapy in Children With Osteogenesis Imperfecta. *Pediatrics*. 2003; 111:573-578.

Forlino A, Cabral WA, Barnes AM, Marini JC. New perspectives on osteogenesis imperfecta. *Nat Rev Endocrinol*.2011; 7: 540-557.

Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, et al. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfect. *N Engl J Med*. 1998; 339:947-52.

Glorieux FH, Rauch F, Plotkin H, et al. Type V osteogenesis imperfecta: a new form of brittle bone disease. *J Bone Miner Res.* 2000; 15(9): 1650-8.

Glorieux FH, Ward LM, Rauch F, et al. Osteogenesis imperfecta type VI: a form of brittle bone disease with a mineralization defect. *J Bone Miner Res.* 2002; 17(1):30-8.

Glorieux FH. Experience with Bisphosphonates in Osteogenesis Imperfecta. *Pediatr* 2007; 119:163-65.

Glorieux FH. Osteogenesis Imperfecta. *Best Practice & Research. Clinical Rheumatology.* 2008; 22(1): 85-100.

Gortes EA, Hamdy NAT, Appelman-Dijkstra NM, Schipper IB. The role of vitamin D in human fracture healing: a systematic review of the literature. *Bone.* 2014; 64: 288-97.

Greeley CS, Donaruma-Kwoh M, Vettimattam M, et al. Fractures at diagnosis in infants and children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop.* 2013;33(1): 32-6.

Grover M, Campeau PM, Lietman CD, et al. Osteogenesis imperfecta without features of type V caused by a mutation in the IFITM5 gene. *J Bone Miner Res.* 2013; 28(11): 2333-7.

Hald JD, Evangelou E, Langdahl BL, Ralston SH Bisphosphonates for the Prevention of Fractures in Osteogenesis Imperfecta: Meta-Analysis of Placebo-Controlled Trials. *J Bone Miner Res.* 2015; 30(5): 929-933.

Homan EP, Rauch F, Grafe I, et al. Mutations in SERPINF1 cause osteogenesis imperfecta type VI. *J Bone Miner Res.* 2011; 26(12): 2798-803.

Imajima Y, Kitano M, Ueda T. Intramedullary Fixation Using Kirschner Wires in Children With Osteogenesis Imperfecta. *J Pediatr Orthop.* 2014.

Khoshhal KI, Ellis RD. Effect of Lower Limb Sofield Procedure on Ambulation in Osteogenesis Imperfecta. *J Pediatr Orthop*. 2001; 21(2): 233-5.

Land C, Rauch F, Montpetit K, et al. Effect of intravenous pamidronate therapy on functional abilities and level of ambulation in children with Osteogenesis imperfecta. *J Pediatr*. 2006; 148: 456-60.

Lang-Stevesson AI, Sharrard WJ. Intramedullary rodding with Bailey-Dubow extensible rods in osteogenesis imperfecta. An interim report of results and complications. *J Bone Joint Surg Br*. 1984; 66(2): 227-32.

Laron D, Pandya NK. Advances in the orthopedic management of osteogenesis imperfecta. *Orthop Clin North Am*. 2013; 44(4): 565-73.

Letocha AD, Cintas HL, Troendle JF, et al. Controlled Trial of Pamidronate in Children With Types III and IV Osteogenesis Imperfecta Confirms Vertebral Gains but Not Short-Term Functional Improvement. *J Bone Miner Res*. 2005; 20: 977-86.

Lima MAFD, Horovitz DD. Contradições das Políticas Públicas voltadas para doenças raras: o exemplo do Programa de Tratamento da Osteogênese Imperfeita no SUS. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2014; 19(2): 475-480.

Marini JC, Blissett AR. New genes in bone development: what's new in osteogenesis imperfecta. *J Clin Endocrinol Metabo*. 2013; 98(8): 3095-103.

Martin E, Shapiro JR. Osteogenesis imperfecta: Epidemiology and pathophysiology. *Current osteoporosis reports*. 2007; 5(3): 91-97.

Monti E, Mottes M, Frascini P, et al. Current and emerging treatments for the management of osteogenesis imperfecta. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2010; 6:367-381.

- Morello R, Esposito P.W. Um chapter on Osteogenesis Imperfecta. 2012. Acesso: 05 de outubro de 2014. Disponível em: http://www.oif.org/site/PageNavigator/RES_Newsletter?printer_friendly=1
- Najb MQ, Schaff HV, Ganji J, et al. Valvular heart disease in patients with osteogenesis imperfecta. *J Card Surg.* 2013; 28(2): 139-43.
- Nicolaou N, Agrawal Y, Padman M, Fernandes JA, Bell MJ. Changing pattern of femoral fractures in osteogenesis imperfecta with prolonged use of bisphosphonates. *J Child Orthop.* 2012; 6(1): 21-7.
- Panda BR, Pandey R, Ranger M, et al. Ventricular septal defect closure in a child with osteogenesis imperfecta: risk factors and management. *Ann Thorac Surg.* 2013; 96(5): 125-6.
- Pepin M, Atkinson M, Starman BJ, Byers PH. Strategies and outcomes of prenatal diagnosis for osteogenesis imperfecta: a review of biochemical and molecular studies completed in 129 pregnancies. *Prenat Diagn.* 1997; 17(6): 559-70.
- Phillipi CA, Remington T, Steiner RD. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2008; 4:1-63.
- Pillion JP, Vernick D, Shapiro J. Hearing loss in osteogenesis imperfecta: characteristics and treatment considerations. *Genet Res Int.* 2011; 2011: 983942.
- Plotkin H, Rauch F, Bishop NJ, et al. Pamidronate treatment of severe osteogenesis imperfecta in children under 3 years of age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85: 1846-50.
- Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis Imperfecta. *The Lancet.* 2004; 363:1377-85.
- Rauch F, Lalic L, Roughley P, Glorieux FH. Relationship Between Genotype and Skeletal Phenotype in Children and Adolescents with Osteogenesis Imperfecta. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2010; 25(6): 1367-1374.

Rauch R, Travers R, Plotkin H, Glorieux FH. The effects of intravenous pamidronate on the bone tissue of children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *J Clin Invest.* 2002; 110: 1293-99.

Reide IR. Relationships between fat and bone. *Osteoporos Int.* 2008; 19(5): 595-606.

Roughley PJ, Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis Imperfecta-Clinical and Molecular Diversity. *European Cells and Material.* 2003; 5: 41-7.

Russel RGG. Bisphosphonates: Mode of Action and Pharmacology. *Pediatrics.* 2007; 119:150-162.

Santili C, Akkari M, Waisberg G, et al. Avaliação clínica, radiográfica e laboratorial de pacientes com Osteogênese Imperfeita. *Ver Assoc Med Bras.* 2005; 51:214-20.

Santili C, Akkari M, Waisberg G. A operação de Sofield e Millar no tratamento da Osteogênese Imperfeita. *Acta Ortop Bras.* 2004; 12(4): 226-232.

Santili C, Gomes CMO, Akkari M, et al. Fraturas da diáfise da tíbia em crianças. *Acta Ortop Bras.* 2010; 18(1): 44-8.

Shapiro JR, Germain-Lee EL. Osteogenesis Imperfecta: Effecting the transition from adolescent to adult medical care. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2012; 12(1): 24-27.

Shapiro JR, Sponsellor PD. Osteogenesis imperfecta: questions and answers. *Curr Opin Pediatr.* 2009; 21(6): 709-16.

Shapiro JR, Thompson CB, Wu Y, Nunes M, Gillen C. Bone mineral density and fracture rate in response to intravenous and oral bisphosphonates in adult osteogenesis imperfecta. *Calcif Tissue Int.* 2010; 87(2): 120-9.

Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Medi Genet.* 16: 101-106,1979.

Stathopoulos P, Ioannis LG, Chrysoula KA, Trovas G, Lyritis PG, Papaioannou AN, Tournis S. The use of bisphosphonates in women prior to or during pregnancy and lactation. *Hormones*. 2011; 10(4): 280-91.

Steinlein OK, Aichinger E, Trucks H, Sander T. Mutations in FKBP10 can cause a severe form of isolated Osteogenesis imperfecta. *BMC Med Genet*. 2011; 12:152.

Valadares ER, Carneiro TB, Santos PM, Oliveira AC, Zabel B. What is new in genetics and osteogenesis imperfecta classification? *J Pediatr*. 2014; 90(6): 536-41.

Vallo A, Rodriguez-Leyva F, Rodríguez Soriano J. Osteogenesis imperfecta: anthropometric, skeletal and mineral metabolic effects of long-term intravenous pamidronate therapy. *Acta Paediatr*. 2006; 95(3): 332-9.

Van Dijk FS, Cobben JM, Kariminejad A, et al. Osteogenesis Imperfecta: A Review with Clinical Examples. *Mol Syndromol*. 2011; 2(1): 1-20.

Van Dijk FS, Pals G, Van Rijn RR, et al. Classification of Osteogenesis Imperfecta revisited. *Eur jour of med genet*. 2010; 53: 1-5.

Van Dijk FS, Silience DO. Osteogenesis Imperfecta: Clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. *Am J Med Genet A*. 2014; 164A(6): 1470-81.

Vans AP. Avaliação da qualidade de vida em cuidadores e pacientes com osteogênese imperfeita acompanhados no Centro de Referência em Osteogênese Imperfeita do Rio Grande do Sul. [dissertação de mestrado]. Porto Alegre. Universidade Federal do Rio Grande Rio Grande do Sul Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciência Médica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. RS. 2013.

Volpon JB. Osteossíntese das fraturas diafisárias da criança com hastes intramedulares flexíveis. *Ver Bras Ortop.* 2008; 43(7):261-70.

Ward LM, Denker AE, Porras A, et al. Single-dose pharmacokinetics and tolerability of alendronate 35- and 70-milligram tablets in children and adolescents with osteogenesis imperfecta type I. *J Clin Endocrinol and Metab.* 2005; 90: 4051-4056.

Watanabe G, Kawguchi S, Matsuyama T, Yamashita T. Correlation of scoliotic curvature with Z-score bone mineral density and body mass index in patients with osteogenesis imperfecta. *Spine.* 2007; 1;32(17): E488-94.

Watzl MTP, Abreu AV, Kruse R. Tratamento cirúrgico das deformidades e fraturas em membros inferiores na osteogênese imperfeita. *Acta Ortop Bras.* 2009; 17(4): 202-6.

Womack J. Osteogenesis imperfecta types I-XI: implications for the neonatal nurse. *Adv Neonatal Care.* 2014; 14(5): 309-15.

Zambrano MB, Brizola ES, Refosco L, Giugliani R, Félix TM. Anthropometry, nutritional status, and dietary intake in pediatric patients with osteogenesis imperfecta. *J Am Coll Nutri.* 2014; 33(1): 18-25.

Zhang Z-L, Zhang H, Ke Y, et al. The identification of novel mutations in COL1A1, COL1A2, and LEPRE1 genes in Chinese patients with osteogenesis imperfecta. *Journal of bone and mineral metabolism. J Bone Miner Metab.* 2012; 30(1): 69-77.

Zhao X, Yan S-G. Recent progress in osteogenesis imperfecta. *Orthop Surg.* 2011; 3(2): 127-30.

8. ARTIGO ORIGINAL

8.1. ARTIGO EM PORTUGUÊS :

Artigo submetido Journal of Bone and Mineral Metabolism.

Dez anos de tratamento com pamidronato de sódio cíclico em um Centro de
Referência para tratamento de Osteogenesis Imperfecta no Sul do Brasil

Pinheiro B¹, Zambrano M¹, Vanz AP¹, Brizola E¹, Rosa H^{2,3}, Félix TM^{1,4}.

¹ Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil

² Professor Adjunto do Departamento de Pediatria e Puericultura da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

³ Departamento de Pediatria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil.

⁴ Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil.

Autor correspondente

Têmis Maria Félix

Serviço de Genética Médica

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos 2350

Porto Alegre, RS

90035-903

Brasil

Fone: 51 33598011

Fax: 51 33598010

Email: tfelix@hcpa.ufrgs.br

Resumo

Objetivo: Avaliar e descrever o tratamento com pamidronato de sódio cíclico nas formas moderada e grave de Osteogenesis Imperfecta (OI) em um Centro Referência de Tratamento OI no Sul do Brasil.

Métodos: Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo com crianças e adolescentes com diagnóstico de OI nas formas moderada e grave que receberam tratamento cíclico de pamidronato de sódio no período de 2002 a 2012. Os parâmetros clínicos foram obtidos durante as consultas médicas para acompanhamento e durante as internações para tratamento com pamidronato de sódio. Os dados bioquímicos como Cálcio, Fósforo e Fosfatase Alcalina foram sistematicamente. A densidade mineral óssea foi mensurada através do DXA (*Dual Energy X-ray Absorptometry*) tanto em coluna lombar (L1-L4) como corpo total.

Resultados: Observamos redução de 71,4% no número de fraturas após o tratamento na amostra geral. Esta redução foi maior no tipo III (86%) e tipo IV (78,6%) seguido do tipo I (60%). A mobilidade dos pacientes houve melhora significativa após o final do tratamento ($p=0,004$). Foi possível observar que independentemente do tipo de OI, houve aumento significativo na DMO do corpo total do 1º ano para 6º em diante ($p<0,001$). Vinte e quatro pacientes (54,5%) tiveram alguma intercorrência durante o tratamento, sendo a maioria destas observadas no primeiro ciclo de tratamento. Quanto à adesão ao tratamento, a média do percentual foi de 92,3% ($\pm 10,7$).

Conclusão: Nossos dados mostraram melhora da DMO e mobilidade e diminuição das taxas de fraturas com tratamento pamidronato cíclica. O tratamento foi bem tolerado, com eventos adversos leves.

Introdução

A *Osteogenese Imperfeita* (OI) é uma doença do tecido conjuntivo, que afeta primeiramente o tecido ósseo, resultando em fragilidade óssea e suscetibilidade a fraturas por mínimos traumas. Os pacientes com OI tem características clínicas que podem variar de sintomas leves, com escasso número de fraturas até letalidade neonatal [1-3]. A incidência da OI na população mundial é em torno de 1 em cada 10.000 a 20.000 nascidos vivos, sem distribuição étnica [1,4].

Noventa por cento dos casos de OI seguem um padrão de herança autossômico dominante causada por mutações nos genes *COL1A1* ou *COL1A2*, genes codificadores do colágeno tipo 1, sendo esta a maior proteína estrutural dos ossos, tendões e ligamentos, porém pesquisas recentes tem destacado formas mais raras de padrão autossômico recessivo relacionada a mutações em outros genes também envolvidos na biossíntese do colágeno [1,3,5-7].

Devido à grande variabilidade fenotípica da doença em 1979 Sillence et al [8] propôs a primeira classificação da OI em 4 tipos, baseado em critérios clínicos e radiológicos. Posteriormente, outros tipos foram descritos baseados em critérios clínicos e genes envolvidos. O grupo de trabalho *Nosology and Classification of Genetic Skeletal Disorders* sugeriu o uso da classificação expandida de Sillence em 5 tipos de OI [9]. O tipo I é a forma leve de OI, geralmente possui estatura normal, poucas fraturas e deformidades ósseas. O tipo II é a forma letal, apresentando fraturas múltiplas e deformidades graves. O tipo III é a forma mais grave compatível com a vida, apresentando múltiplas fraturas, baixa estatura grave e deformidades ósseas. O tipo IV é uma forma moderada de OI, apresentando fraturas e estatura variável. O tipo V

caracteriza-se por fragilidade óssea moderada a grave com alta variabilidade fenotípica. As características distintas deste tipo incluem: formação de calos hiperplásicos nos locais de fratura ou cirurgia ortopédica, calcificação da membrana interóssea entre os ossos do antebraço e perna e deslocamento da cabeça do rádio. [9-11].

Devido às fraturas e outras características clínicas o manejo da OI é muito complexo. Até o presente momento não existe cura para a OI, entretanto ter uma equipe multidisciplinar experiente com pediatras, ortopedistas, enfermeiros, fisioterapeutas, nutricionistas garante um melhor prognóstico, visando a otimizar a mobilidade e integrar esse paciente na sociedade [9,12–14]. Tradicionalmente, o tratamento da OI contava com cirurgias ortopédicas e fisioterapia, no entanto a gravidade da doença levou à intervenção farmacológica destinada a diminuir a fragilidade óssea [13,15]. A partir da publicação do estudo de Glorieux *et al* em 1998, o pamidronato de sódio (PD) se consolidou como a primeira escolha terapêutica medicamentosa aplicada às formas moderada e grave de OI [4]. O pamidronato, medicação do grupo de bifosfonados (BF) tem sido amplamente utilizado no tratamento da OI uma vez que o efeito inibitório dos osteoclastos pode levar a um aumento da massa óssea e indiretamente a diminuição das fraturas, diminuição da dor óssea, melhora da mobilidade e melhora a qualidade de vida do paciente [9,12,16–18]. Apesar de diversos estudos focarem na administração de pamidronato intravenoso, outros bifosfonados têm sido utilizados em OI.

No Brasil, em 2001, o tratamento com pamidronato de sódio para Osteogênese Imperfeita foi instituído como política de saúde pública e disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS) a partir da Portaria GM 2305/2001. O protocolo de tratamento foi atualizado em 2013 pela portaria 1306/2013 sendo introduzido o alendronato dissódico, como alternativa de uso de bifosfonados e definido critérios como

interrupção de tratamento, além de parâmetros clínicos para avaliação da resposta terapêutica [24].

Desde 2001, 14 Centros de Referência para Tratamento de OI foram cadastrados e estão em atividade no Brasil, incluindo o Hospital de Clínicas de Porto Alegre. No entanto, as publicações científicas voltadas para o tratamento da OI oriundas do Brasil são escassas. Neste sentido, o objetivo desse estudo é avaliar o tratamento com pamidronato de sódio cíclico nos pacientes com osteogênese imperfeita tratados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Material e Métodos

Sujeitos

O Centro de Referência para Tratamento de Osteogênese Imperfeita no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (CROI-HCPA), localizado em Porto Alegre, capital do estado do Rio Grande do Sul, no sul do Brasil, apresenta 120 pacientes registrados de 87 famílias não relacionadas. Todos os casos registrados que fizeram uso de pamidronato de sódio entre Janeiro de 2002 a Dezembro de 2012 foram revisados neste estudo de coorte-retrospectivo. A amostra inclui crianças e adolescentes com diagnóstico clínico e radiológico de OI, segundo os critérios da classificação expandida de *Sillence*, de ambos os sexos com idade entre 0- 18 anos. Foram excluídos do estudo casos cujos dados estavam incompletos em mais de 50% das anotações no prontuário médico. Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (13-0079). Como se trata de estudo retrospectivo, foi considerado a dispensa do termo de consentimento livre e esclarecido, sendo aprovado termo para utilização dos dados.

Tratamento

Cada ciclo de infusão de pamidronato foi administrado por via intravenosa, durante 3 dias de hospitalização. Conforme o protocolo de tratamento, a dose de

pamidronato e o intervalo de tempo variou conforme a idade do paciente. Crianças menores de 2 anos de idade receberam 0,5 mg/kg/dia a cada 2 meses. Pacientes entre 2–3 anos receberam 0,75 mg/kg/dia a cada 3 meses. Pacientes acima de 3 anos receberam 1,0 mg/kg/dia a cada 4 meses. Cada dose foi diluída em solução salina a 0,9% e administrada lentamente por via intravenosa por 3 a 4 horas. Durante o tratamento com pamidronato, foi administrada uma dieta rica em cálcio e também os pacientes receberam suplementação com 1.000 mg de carbonato de cálcio e 400 a 800 UI de Vitamina D. Era prescrito antitérmico, caso paciente apresentasse sintomas como febre ou sintomas gripais.

Características clínicas

As características físicas, incluindo peso, estatura, número de fraturas, mobilidade, foram registrados na avaliação, antes do início do tratamento e durante o curso do tratamento.

As medidas antropométricas de peso e altura foram realizadas de acordo com os procedimentos padrão. A estatura foi medida através de um estadiômetro em ortostase (Fizola® Personal, São Paulo, SP). Em lactentes ou crianças incapazes de sentar ou ficar em ortostase devido à gravidade da doença, a altura foi medida na posição supina. Se houvesse diferença entre o comprimento dos membros inferiores, o mais longo foi mensurado em todas as medições. O peso foi determinado em balanças eletrônicas digitais para bebês (Filizola® Baby, São Paulo, SP) e para crianças (Fizola® Personal, São Paulo, SP). Todos os dados foram calculados de acordo com o z-escore de antropometria para peso e altura usando o software licenciado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) [25]. A mobilidade dos pacientes foi mensurada a cada consulta, porém os dados da primeira e última consulta foram utilizados. O critério utilizado foi o sistema de pontuação de Land *et al* (2006): (0) restrito a cadeira de rodas;

(1) capaz de andar com ajuda; (2) capaz de andar em casa com ou sem ajuda; (3) capaz de andar curtas distâncias com ou sem ajuda; (4) capaz de andar independentemente.

A incidência de fraturas foi avaliada ao longo do tratamento durante as consultas clínicas. Os dados foram registrados através de uma combinação de recordação dos pais, estudos radiográficos e registros médicos. A taxa de fratura foi expressa em fratura por mês e foi determinado pelo número de fraturas antes do início do tratamento em comparação com o número de fratura por mês de acompanhamento durante o primeiro ano de tratamento com PD e após nos anos subsequentes.

Dados bioquímicos

Análise bioquímica foi realizada durante as internações para infusão da medicação. As coletas eram realizadas no primeiro dia de internação, antes da infusão e no terceiro dia, após o término do ciclo. Parâmetros como cálcio, fósforo e fosfatase alcalina foram coletados sistematicamente. O cálcio total foi analisado pelo método *Colimétrico – Ortocresolftaleína* (Advia 1800); o fósforo através do método *UV Fosfomolibdato* (Hitachi 917 Roche) e a fosfatase alcalina pelo método *Cinético Colorimétrico* (IFCC modificado) (Advial 1800).

Densidade Mineral Óssea

A Densidade mineral óssea (DMO) da coluna (L1-L4) e corpo total foram calculados utilizando o método *Dual Energy X-ray Absoptometry* (HOLOGIC QDR – 4500, versão 8 26^a: 3; Bedford, MA, USA). O z–score superior a 2 desvios padrão abaixo da faixa esperado para a idade cronológica do paciente foi definido como baixa densidade mineral óssea, conforme a Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica, seguindo o

consenso oficial de 2006 [26]. DXA foi realizado anualmente em cada paciente, no entanto em alguns casos, não foi possível seguir esta recomendação.

Adesão ao tratamento

A adesão ao tratamento foi avaliada através número de ciclos previstos para cada paciente realizar, conforme o protocolo estabelecido, dividido pelo número de ciclos efetivamente realizados. Foi considerado como adesão ao tratamento quando 80% ou mais de ciclos foram efetivamente realizados. Foram registrados os motivos das faltas como falta não justificada, cirurgia e fratura.

Análise estatística

As variáveis quantitativas foram descritas por média e desvio padrão ou mediana e amplitude interquartílica. As variáveis categóricas foram descritas por frequências absolutas e relativas.

Para comparar médias antes e após o tratamento, o teste t-Student pareado foi aplicado. Para comparar as taxas de fraturas antes, após um ano e nos anos subsequentes de tratamento, o teste de Friedman em conjunto com Wilcoxon foram aplicados. Na comparação do número de fraturas por mês por tipo de OI, o teste de Kruskal-Wallis foi utilizado complementado pelo teste de Mann-Whitney. A associação entre o tipo de OI com o percentual de adesão foi avaliada pela Análise de Variância (ANOVA) *one-way*. A associação entre as variáveis contínuas com distribuição assimétrica foi avaliada pelo coeficiente de correlação de Spearman. A comparação dos níveis séricos de fosfatase alcalina e de densidade mineral óssea ao longo do tempo foi avaliada pelo modelo de equações de estimativas generalizadas (GEE) com ajuste por Bonferroni.

O nível de significância adotado foi de 5% e as análises foram realizadas utilizando o programa SPSS V.18.

Resultados

Durante o período do estudo foram tratados com pamidronato de sódio no CROI-HCPA 48 pacientes com OI. Destes, 3 foram excluídos da análise por apresentar mais de 50% de dados incompletos nos registros de prontuários médicos. Os dados de caracterização da amostra estão apresentados na **Tabela 1**. Dos 45 pacientes, a mediana da idade de início do tratamento foi de 3,3 anos (percentis 25-75: 0,5–8,7) e a predominância foi do sexo feminino (n=26; 57,8%). A maioria dos casos apresentavam OI IV (51,1%), seguidos dos tipos I (22,2%) e III (22,2%). Somente 2 pacientes foram classificados como tipo V (4,5). A mediana do número de ciclos foi de 10 (percentis 25-75: 7-13) com dose por ciclo, em mediana, de 49,9 mg (percentis 25-75: 25-83,3).

A **Tabela 2** apresenta as estatísticas descritas das taxas de fraturas/mês na amostra total e por tipo de OI. Houve redução de 71,4% no número de fraturas após o tratamento na amostra geral. Esta redução foi maior no tipo III (86%) e tipo IV (78,6%) seguido do tipo I (60%). A mediana da taxa de fraturas/mês reduziu significativamente após o primeiro ano de tratamento para todos os tipos de OI ($p < 0,01$) (Figura 1). Para OI tipo III e IV houve redução maior da taxa de fraturas após 1 ano de tratamento. Para o tipo V também houve redução da taxa de fraturas, mas devido ao tamanho amostral (n=2), testes não apontaram significância estatística.

Em relação à mobilidade dos pacientes houve melhora significativa no final do tratamento ($p=0,004$) (Figura 1).

Na Figura 2, é possível observar que independentemente do tipo de OI, houve aumento significativo na DMO do corpo total do 1º ano para 6º em diante ($p < 0,001$). Em relação à coluna lombar (L1-L4) (Figura 3) o aumento é a partir do 4º ano de tratamento ($p < 0,001$).

Em relação aos dados bioquímicos a média de cálcio foi de $9,58 \pm 0,58$ mg/dl antes de cada infusão de pamidronato e $8,94 \pm 0,62$ mg/dl ($p < 0,001$). A média de fósforo foi de $5,07 \pm 0,66$ mg/dl no início do ciclo e $4,5 \pm 0,66$ mg/dl no final do ciclo ($p < 0,001$). Quanto a FA é possível observar que há uma queda do primeiro ciclo (510,57 U/L) para o último ciclo de infusão de PD (203,00 U/L; $p < 0,001$) (Figura 4).

Vinte e quatro pacientes (54,5%) tiveram alguma intercorrência durante o tratamento. Desses, 23 (95,8%) apresentaram febre, 3 (12,5%) vômito, 1 (4,2%) hipocalcemia e 3 (12,5%) “estado gripal”. A maioria das intercorrências foram observadas no primeiro ciclo de tratamento.

Quanto à adesão ao tratamento, a média do percentual foi de 92,3% ($\pm 10,7$). Do total da amostra, 26 pacientes (57,8%) completaram totalmente o tratamento proposto. Considerando como um bom percentual de adesão igual ou acima de 80%, 39 (86,7%) aderiram ao tratamento. Os motivos para faltas ao tratamento foram em 19 pacientes foram: fratura ($n=2$); cirurgia: ($n=2$); gripe H1N1 ($n=1$) e sem justificativa ($n=7$). Quando associado o percentual de adesão com o tipo de OI, não foram observadas diferenças significativas ($p=0,377$). Houve associação positiva e significativa entre adesão ao tratamento e o número de fraturas por ano ($r_s=0,319$; $p=0,033$), ou seja, maiores percentuais de adesão são obtidos em indivíduos com maior número de fraturas por ano. Quando estratificados por tipo de OI, observa-se que essa associação se deve ao tipo III ($r_s=0,623$; $p=0,054$) e não aos tipos I ($r_s=0,154$; $p=0,671$) e IV ($r_s=0,214$;

$p=0,328$), embora as associações dentro dos estratos não tenham sido significativas pelo tamanho da amostra reduzido.

Discussão

Este trabalho descreve a experiência dos primeiros dez anos de tratamento com pamidronato de sódio em 45 pacientes com OI moderada e grave atendidos em um Centro de Referência para Tratamento de OI na região sul do Brasil. Nossos dados mostraram a variabilidade clínica da OI e a sua melhora ao longo do tratamento com pamidronato.

A eficácia foi demonstrada nos indivíduos por meio da melhoria dos valores de densidade mineral óssea independente do tipo de OI. Observamos o incremento da DMO através dos valores em g/cm^2 tanto em corpo total como em coluna. A melhora foi significativa em corpo total a partir do 6º ano de tratamento ($p<0,001$) e na coluna lombar (L1-L4) a partir do 4º ano ($p<0,001$). O incremento na DMO após alguns anos de tratamento pode ser devido ao fato de alguns pacientes não realizarem a densitometria anualmente, como é o recomendado. Este aumento da DMO foi compatível com o descrito em relatos anteriores [16,27–30]. Letocha et al observaram que em crianças de 4 a 13 anos tratadas com pamidronato de sódio apresentaram aumento no volume da densidade mineral óssea e na área e altura das vértebras L1-L4 [31]

Outro benefício clínico encontrado em nosso estudo foi diminuição significativa das taxas de fratura nos pacientes ao longo do tratamento sendo a redução maior após o primeiro ano de tratamento. Quando estratificado por tipos a redução foi maior no tipo III. A utilização de pamidronato intravenoso tem demonstrado a diminuição das taxas de fratura ao longo do tratamento em diversos estudos [4,15,17,27,32–34].

Entretanto a revisão sistemática de Cochrane [35,36] não foram conclusivas em relação ao uso de bifosfonados reduzirem significativamente a incidência de fraturas em pacientes com OI. Outra revisão sistemática [37] analisa especificamente a utilização dos bifosfonados e a prevenção na taxa de fraturas. E as conclusões do estudo foram de que os resultados dos estudos analisados são inconsistentes no que diz respeito ao efeito sobre as fraturas. A revisão também enfatiza a necessidade da realização de estudos randomizados adequados, a fim de avaliar taxas de fraturas, os riscos e benefícios do uso dos bifosfonados. A continuidade de acompanhamento destes pacientes é importante e necessário para responder às preocupações mediante ao comportamento das fraturas após a interrupção do tratamento.

Em relação à mobilidade houve melhora significativa dos pacientes após o tratamento. O aumento da mobilidade das crianças durante o tratamento pode ser devido à combinação da melhora da DMO, redução das fraturas, aumento da força muscular e diminuição da dor proporcionada durante o tratamento [31, 38, 39]. No entanto, espera-se que a melhora na autonomia, capacidade funcional e mobilidade melhorem na medida que as crianças cresçam e conquistem essas habilidades.

Não há consenso sobre o agente bifosfonado e dosagem e duração ideal da terapia em crianças. Existem muitos estudos com diversos protocolos de tratamento que foram usados em pacientes pediátricos [4, 15, 19, 31, 32, 40, 41]. Ao se comparar os resultados destes estudos é importante ressaltar que as diferenças de idade e diagnósticos dos pacientes podem influenciar na resposta à terapia medicamentosa independente da dose ou tipo de droga. O protocolo utilizado neste estudo é semelhante a estudo recente que descreveu os benefícios do tratamento com pamidronato intravenoso em crianças com OI com menos de 24 meses. Os autores demonstraram que

o tratamento com pamidronato de sódio cíclico em crianças se mostrou seguro, com significativo incremento da DMO em coluna lombar e redução das taxas de fraturas ao longo do tratamento [15]. Outro estudo com 56 pacientes em tratamento com pamidronato de sódio foram comparados com 167 pacientes que não receberam o pamidronato antes da densitometria. Em todos os pacientes que receberam pamidronato houve incremento da DMO acima do esperado ($p < 0,001$) em relação aos pacientes que não receberam o tratamento, sugerindo que o aumento da massa óssea em pacientes com OI que recebem pamidronato intravenoso é causada pelo aumento da dimensão e densidade óssea. Sendo que os pacientes com maiores déficits na massa óssea no início do estudo foram os que tiveram um ganho de massa óssea mais acentuada durante a terapia [30].

A cada ciclo após a administração de pamidronato os níveis séricos de cálcio e fósforo diminuíram, semelhante aos relatados em estudo anterior [27]. A média inicial da FA foi superior aos valores normais de referência antes da primeira administração de pamidronato, porém ao longo das infusões cíclicas esses valores foram diminuindo sugerindo um aumento da reabsorção óssea nos pacientes com OI [4]. Considerando os achados, estes resultados indicam que a taxa de remodelação óssea diminuiu durante o tratamento, resultando em um maior equilíbrio entre a formação e reabsorção, favorecendo o aumento da massa óssea. Da mesma forma, estudos prévios também relataram a redução da FA, embora a redução maior tenha sido observada em com marcadores de reabsorção óssea como N-telopeptídeo/Creatinina (62% vs 31%) [28,42].

A diminuição na incidência de fraturas, o aumento da densidade mineral óssea juntamente com o padrão de alteração dos marcadores bioquímicos refletem os efeitos positivos do pamidronato na OI através de diminuição da reabsorção óssea e consequentemente uma maior formação de osso [33]. Entretanto algumas evidências

têm demonstrado que os bifosfonados não desativam permanentemente os osteoclastos [43]. Após a interrupção do tratamento, a ação dos osteoclastos retorna a ser semelhante ao período pré – tratamento. Quando o tratamento é interrompido antes do término no crescimento ósseo longitudinal pode resultar em ossos longos com densidade mineral óssea maior nas epífises e menor nas diáfises, sendo que esta área de transição poderia ser mais frágil e mais suscetível ao aumento do risco fraturas [43].

Não foram observados efeitos adversos graves durante o tratamento com pamidronato intravenoso cíclico. Esses resultados corroboram com estudos anteriores que sugerem que os bifosfonados são geralmente bem tolerados em pacientes pediátricos, tendo efeitos adversos limitados. Na maioria dos casos as reações observadas são febre, vômito, mialgia e sintomas semelhantes a gripe e melhoram em até três dias [4,44]. Hipocalcemia sintomática ou assintomática são raras e resolvidas com suplementação de cálcio e vitamina D [44].

A adesão ao tratamento foi considerada boa, porém várias justificativas foram observadas para falta ao tratamento. A adesão é a medida do comportamento de uma pessoa que corresponde com as recomendações de um profissional da saúde, seja seguindo uma dieta, usando um medicamento ou modificando um estilo de vida [45]. Apesar de não haver medida padrão para estabelecer adesão, estima-se que as taxas de não adesão aos diversos tratamentos terapêuticos em doenças crônicas sejam altas [46]. Não existem muitos estudos sobre adesão ao tratamento em OI, mas algumas publicações relacionadas a outras doenças crônicas fazem essa relação.

Recente publicação [47] relatou o uso de neridronato intramuscular em pacientes com artrite reumatoide, onde se comparou a aderência ao tratamento com neridronato, alendronato e residronato. A taxa de adesão para neridronato após 12 meses de tratamento foi significativamente maior do que aqueles para o alendronato ou

risedronato ($p < 0,03$ para o alendronato vs neridronato e $p < 0,02$ para o risedronato vs neridronato), melhora da DMO atividade da doença em mulheres pós – menopausa com artrite reumatoide e osteopenia.

Quando associado o percentual de adesão com o tipo de OI, não foram observadas diferenças significativas maiores percentuais de adesão são obtidos em indivíduos com maior número de fraturas por ano, sugerindo que paciente com quadros mais graves, são mais aderentes ao tratamento. Um estudo recente sobre qualidade de vida em crianças com OI na Argentina descreveu um escore melhor na avaliação da qualidade de vida e aderência ao tratamento [47].

O presente estudo apresentou algumas limitações. A natureza retrospectiva, baseada em dados registrados em prontuários foi uma delas. Além disso, alguns dados como o número de fraturas no momento do diagnóstico não foram documentadas radiologicamente, pois prontuários de cada ocorrência da fratura não estavam disponíveis, sendo assim muitos dados foram coletados com base na história clínica. Outra limitação foi referente à DMO, uma vez que não há padrão de escore- z para crianças menores de cinco anos no Hospital e nossa amostra continha muitas crianças menores de cinco anos os dados usados neste estudo foram descritos apenas em g/cm^2 . Além disso, em nosso estudo não foram coletados dados de biomarcadores ósseos como osteocalcina, paratormonio ou N-telopeptíteo.

Em conclusão, o tratamento com pamidronato intravenoso cíclico se mostrou seguro e eficaz para melhora da densidade mineral óssea e principalmente diminuição das taxas de fraturas em crianças e adolescentes. A importância do tratamento em um centro de referência com experiência deve ser enfatizada.

Conflitos de interesses: Todos os autores não têm conflitos de interesse.

Agradecimentos: Agradecemos a todos os pacientes e seus familiares que contribuíram para esta pesquisa. Este estudo foi apoiado pela FIPE / HCPA. Bruna Pinheiro foi apoiado por uma bolsa do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (Cnpq) e Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICA

1. Shapiro JR, Germain-Lee EL (2012) Osteogenesis Imperfecta: Effecting the transition from adolescent to adult medical care. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 12: 24-27
2. Martin E, Shapiro JR (2007) Osteogenesis imperfecta: Epidemiology and pathophysiology. *Current osteoporosis reports* 5: 91-97
3. Aglan MS, Hosny L, El-Houssini R, Abdelhadi S, Salem F, Elbanna RA, Awad SA, Zaki ME, Temtamy SA (2012) A scoring system for the assessment of clinical severity in osteogenesis imperfecta. *J Child Orthop* 6:29-35
4. Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R (1998) Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* 339:947–952
5. Monti E, Mottes M, Fraschini P, Brunelli P, Forlino A, Venturi G, Doro F, Perlini S, Cavarzere P, Antoniazzi F (2010) Current and emerging treatments for the management of osteogenesis imperfecta. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 6:367-381
6. Rauch F, Lalic L, Roughley P, Glorieux FH (2010) Relationship Between Genotype and Skeletal Phenotype in Children and Adolescents with Osteogenesis Imperfecta. *Journal of Bone and Mineral Research* 25: 1367-1374

7. Steinlein OK, Aichinger E, Trucks H, Sander T (2011) Mutations in FKBP10 can cause a severe form of isolated Osteogenesis imperfecta. *BMC Med Genet* 12:152
8. Sillence DO, Senn A, Danks DM (1979) Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Medi Genet* 16: 101-106
9. Basel D, Steiner RD (2009) Osteogenesis imperfecta: Recent findings shed new light on this once well-understood condition. *Genetics in Medicine* 11:375-85
10. Van Dijk FS, Sillence DO (2014) Osteogenesis Imperfecta: Clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. *Am J Med Genet A* 164A (6): 1470-81
11. Glorieux FH, Rauch F, Plotkin H, Ward L, Travers R, Roughley P, Lalic L, Glorieux DF Fassier F, Bishop NJ (2000) Type V osteogenesis imperfecta: a new form of brittle bone disease. *J Bone Miner Res* 15: 1650-8
12. Cheung MS, Glorieux FH (2008) Osteogenesis Imperfecta: Update on presentation and management. *Rev.Endocr Metab Disord* 9:253-60
13. Glorieux FH (2008) Osteogenesis Imperfecta. *Best Practice & Research. Clinical Rheumatology* 22: 85-100
14. Van Dijk FS, Cobben JM, Kariminejad A, Maugeri A, Nikkels PG, van Rijn RR, Pals G (2011) Osteogenesis Imperfecta: A Review with Clinical Examples. *Mol Syndromol* 2:1-20
15. Kusumi K, Ayoob R, Bowden SA, Ingraham S, Mahan JD (2014) Beneficial effects of intravenous pamidronate treatment in children with osteogenesis imperfecta under 24 months of age. *J Bone Miner Metab*
16. Aström E1, Söderhäll S (2002) Beneficial effect of long term intravenous bisphosphonate treatment of osteogenesis imperfecta. *Arch Dis Child* 86: 356-64
17. Alcausin MB, Briody J, Pacey V, Ault J, McQuade M, Bridge C, Engelbert RH, Sillence DO, Munns CF (2013) Intravenous pamidronate treatment in children with

moderate-to-severe osteogenesis imperfecta started under three years of age. *Horm Res Paediatr* 79: 333-40

18. Roughley PJ, Rauch F, Glorieux FH (2003) Osteogenesis Imperfecta - Clinical and Molecular Diversity. *European Cells and Material* 5: 41-7

19. Gatti D, Antoniazzi F, Prizzi R, Braga V, Rossini M, Tatò L, Viapiana O, Adami S (2005) Intravenous neridronate in children with osteogenesis imperfecta: a randomized controlled study. *J Bone Miner Res* 20: 758-63

20. Sakkars R, Kok D, Engelbert R, van Dongen A, Jansen M, Pruijs H, Verbout A, Schweitzer D, Uiterwaal C (2004) Skeletal effects and functional outcome with olpadronate in children with osteogenesis imperfecta: a 2-year randomised placebo-controlled study. *Lancet* 1: 1427-31

21. Rauch F, Munns CF, Land C, Cheung M, Glorieux FH (2009) Risedronate in the treatment of mild pediatric osteogenesis imperfecta: a randomized placebo-controlled study. *J Bone Miner Res* 24: 1282-9

22. Ward LM, Rauch F, Whyte MP, D'Astous J, Gates PE, Grogan D, Lester EL, McCall RE, Pressly TA, Sanders JO, Smith PA, Steiner RD, Sullivan E, Tyerman G, Smith-Wright DL, Verbruggen N, Heyden N, Lombardi A, Glorieux FH (2011) Alendronate for the treatment of pediatric osteogenesis imperfecta: a randomized placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 96: 355-64

23. Bishop N, Adami S, Ahmed SF, Antón J, Arundel P, Burren CP, Devogelaer JP, Hangartner T, Hosszú E, Lane JM, Lorenc R, Mäkitie O, Munns CF, Paredes A, Pavlov H, Plotkin H, Raggio CL, Reyes ML, Schoenau E, Semler O, Sillence DO, Steiner RD (2013) Risedronate in children with osteogenesis imperfecta: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial 26: 1424-32

24. BRASIL, Ministério da Saúde. Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas Osteogênese Imperfeita. Brasília-DF, 2013
25. World Health Organization: “The WHO Child Growth Standards.” Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2011. Accessed at: <http://www.who.int/childgrowth/en/>
26. Brandão CMA, Camargos BM, Zerbini CA, Plapler PG, Mendonça LMC, Albergaria B, Pinheiro MM, Prado M, Eis SR (2008) 2008 Official positions of the Brazilian Society for Clinical Densitometry – SBDens. Arq Bras Endocrinol Metab 53: 107-112
27. DiMeglio LA, Ford L, McClintock C, Peacock M (2004) Intravenous pamidronate treatment of children under 36 months of age with osteogenesis imperfecta. Bone 35: 1038-45
28. Arikoski P, Silverwood B, Tillmann V, Bishop NJ (2004) Intravenous pamidronate treatment in children with moderate to severe osteogenesis imperfecta: assessment of indices of dual-energy X-ray absorptiometry and bone metabolic markers during the first year of therapy. Bone 34: 539-46
29. Rauch F, Plotkin H, Travers R, Zeitlin L, Glorieux FH (2003) Osteogenesis imperfecta types I, III, and IV: effect of pamidronate therapy on bone and mineral metabolism. J Clin Endocrinol Metab 88: 986-92
30. Rauch F, Plotkin H, Zeitlin L, Glorieux FH (2003) Bone mass, size, and density in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: effect of intravenous pamidronate therapy. J Bone Miner Res 18: 610-4
31. Letocha AD, Cintas HL, Troendle JF, Reynolds JC, Cann CE, Chernoff EJ, Hill SC, Gerber LH, Marini JC (2005) Controlled trial of pamidronate in children with types III

and IV osteogenesis imperfecta confirms vertebral gains but not short-term functional improvement. *J Bone Miner Res* 20: 977-86

32. Plotkin H, Rauch F, Bishop NJ, Montpetit K, Ruck-Gibis J, Travers R, Glorieux FH (2000) Pamidronate treatment of severe osteogenesis imperfecta in children under 3 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 1846-50

33. Forin V, Arabi A, Guigonis V, Filipe G, Bensman A, Roux C (2005) Benefits of pamidronate in children with osteogenesis imperfecta: an open prospective study. *Joint Bone Spine* 72: 313-8

34. Falk MJ, Heeger S, Lynch KA, DeCaro KR, Bohach D, Gibson KS, Warman ML (2003) Intravenous bisphosphonate therapy in children with osteogenesis imperfecta. *Pediatrics* 111: 573-8

35. Bachrach LK, Ward LM (2009) Clinical review 1: Bisphosphonate use in childhood osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 400-9

36. Dwan K, Phillipi CA, Steiner RD, Basel D (2014) Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. *Cochrane Database Syst Rev* 7: CD005088

37. Hald JD, Evangelou E, Langdahl BL, Ralston SH (2015) Bisphosphonates for the Prevention of Fractures in Osteogenesis Imperfecta: Meta-Analysis of Placebo-Controlled Trials. *J Bone Miner Res* 30: 929-933

38. Land C, Rauch F, Montpetit K, Ruck-Gibis J, Glorieux FH (2006) Effect of intravenous pamidronate therapy on functional abilities and level of ambulation in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr* 148: 456-60

39. Montpetit K, Plotkin H, Rauch F, Bilodeau N, Cloutier S, Rabzel M, Glorieux FH (2003) Rapid increase in grip force after start of pamidronate therapy in children and adolescents with severe osteogenesis imperfecta. *Pediatrics* 111: 601-3

40. DiMeglio LA, Peacock M (2006) Two-year clinical trial of oral alendronate versus intravenous pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res* 21: 132-40
41. Antoniazzi F, Zamboni G, Lauriola S, Donadi L, Adami S, Tatò L (2006) Early bisphosphonate treatment in infants with severe osteogenesis imperfecta. *J Pediatr* 149: 174-9
42. Lee YS, Low SL, Lim LA, Loke KY (2001) Cyclic pamidronate infusion improves bone mineralisation and reduces fracture incidence in osteogenesis imperfecta. *Eur J Pediatr* 160: 641-4
43. Rauch F, Cornibert S, Cheung M, Glorieux FH (2007) Long-bone changes after pamidronate discontinuation in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *Bone* 40: 821-7
44. Eghbali-Fatourehchi G (2014) Bisphosphonate therapy in pediatric patients. *J Diabetes Metab Disord* 13:109
45. World Health Organization. Adherence to Long Term Therapies. Evidence for Action.; Switzerland, 2003, disponível on-line: http://www.who.int/hiv/pub/prev_care/lttherapies/en/. Acesso em 22/11/2014.
46. Nalin T, Perry IDS, Refosco LF, Netto CBO, Souza CFM, Picon PD, Schwartzl IVD (2010) Fenilcetonúria no Sistema Único de Saúde: Avaliação de adesão ao tratamento em um Centro de Atendimento do Rio Grande do Sul. *Revista HCPA* 3: 225-32
47. Muratore M, Quarta E, Quarta L (2013) Intramuscular neridronate in patients with rheumatoid arthritis using corticosteroids: evaluation of treatment adherence in a randomized, open-label comparison with other bisphosphonates. *Acta Biomed* 84: 23-9

48. Fano V, del Pino M, Rodríguez Celin M, Buceta S, Obregón MG (2013)
Osteogenesis imperfecta: quality of life in children. Arch Argent Pediatr 111: 328-31

Tabela 1 – Caracterização da amostra

Variáveis	n=45
Sexo – n(%)	
Masculino	19 (42,2)
Feminino	26 (57,8)
Tipo de OI – n(%)	
I	10 (22,2)
III	10 (22,2)
IV	23 (51,1)
V	2 (4,4)
Idade de início do tratamento (anos) – md (P25 – P75)	3,3 (0,5 – 8,7)
Número de ciclos PD – md (P25 – P75)	10 (7 – 13)
Dose/ciclo (mg) – md (P25 – P75)	49,9 (25 – 83,3)
Md mediana	

Tabela 2 – Taxa de fraturas/mês conforme tipo de OI

	Taxa de fraturas/mês			Variação	p*
	Pré	1º ano tratamento	Pós 1º ano de tratamento		
	Md (P25 – P75)	Md (P25 – P75)	Md (P25 – P75)		
Amostra total	0,14 (0,08-0,74) ^b	0,00 (0,00-0,08) ^a	0,04 (0,00-0,08) ^a	-71,4%	<0,001
Tipo I	0,10 (0,06-0,26) ^b	0,08 (0,00-0,10) ^{ab}	0,04 (0,00-0,05) ^a	-60,0%	0,008
Tipo III	0,58 (0,07-2,50) ^b	0,00 (0,00-0,10) ^a	0,08 (0,08-0,14) ^a	-86,2%	0,009
Tipo IV	0,14 (0,09-0,67) ^b	0,00 (0,00-0,08) ^a	0,03 (0,00-0,05) ^a	-78,6%	<0,001
Tipo V	0,70 (0,14-1,25)	0,04 (0,00-0,08)	0,07 (0,05-0,09)	-90,0%	0,223

* Teste de Friedman

^{a,b} Letras iguais não diferem pelo teste de Wilcoxon a 5% de significância

Md mediana

Legenda de figuras

Figura 1. Avaliação da mobilidade antes e após o tratamento. 0=restrito a cadeira de rodas; 1=capaz de andar com ajuda; 2=capaz de andar em casa com ou sem ajuda; 3=capaz de andar curtas distâncias com ou sem ajuda; 4=capaz de andar independentemente.

Figura 2. Avaliação da densidade mineral óssea no corpo total (A) e coluna (B) ao longo do tempo ajustado por tipo de OI.

a b não diferem pelo teste de Bonferroni a 5% de significância (GEE).

Figura 3. Fosfatase alcalina conforme o número de ciclos de pamidronato.

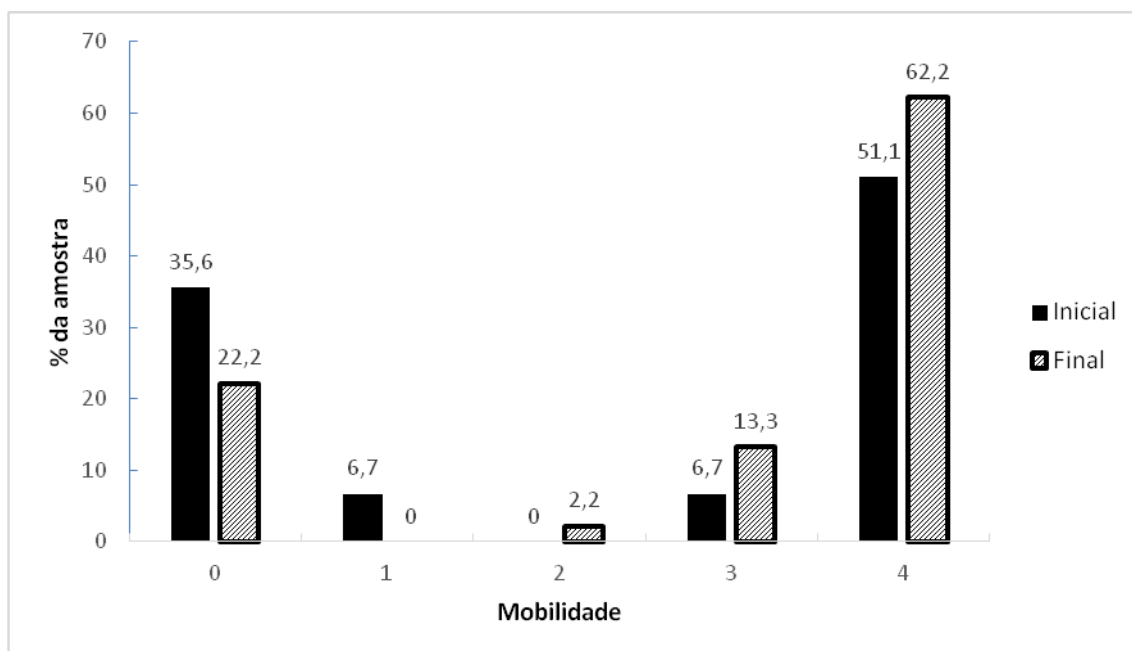
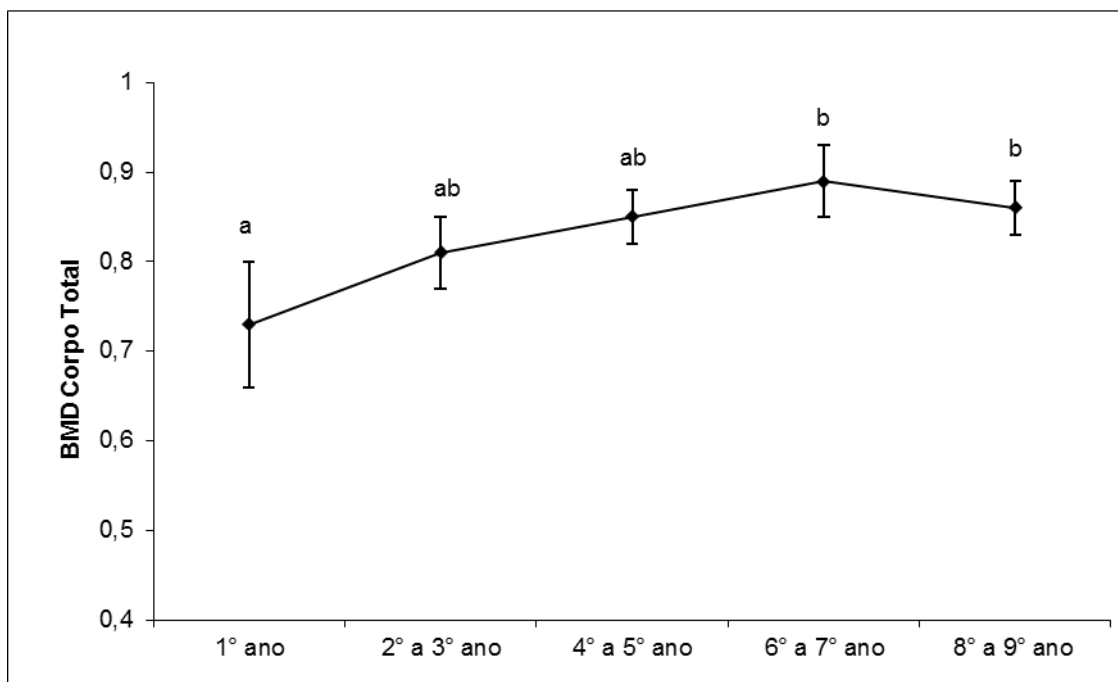
Figura 1.

Figura 2.

A)



B)

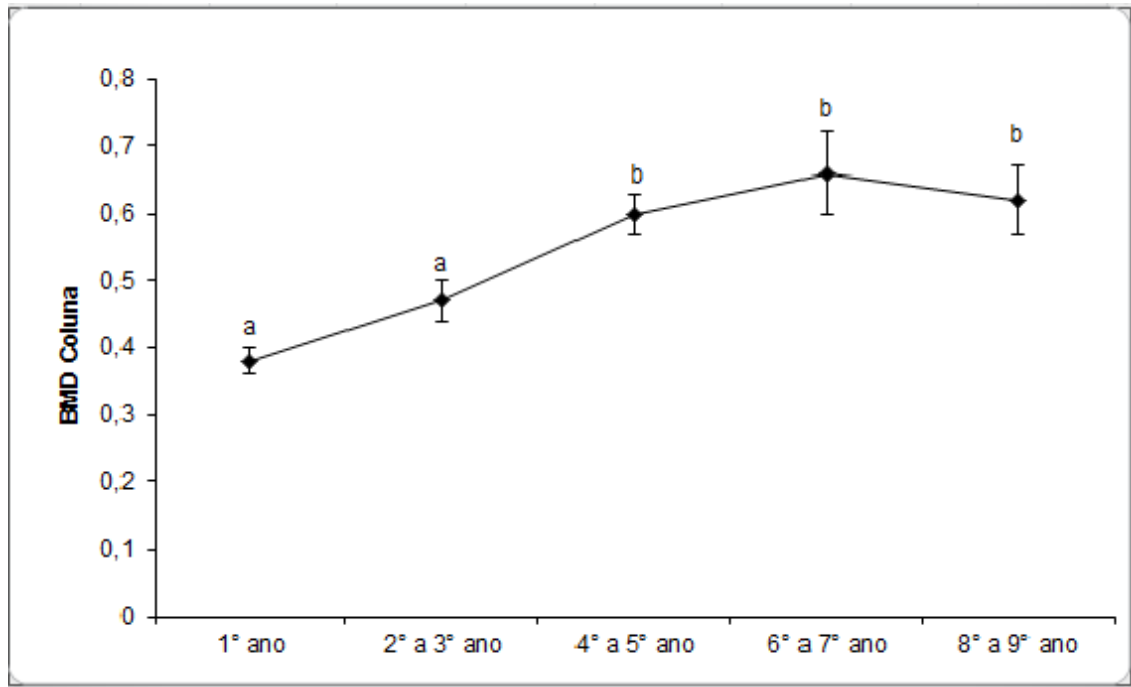
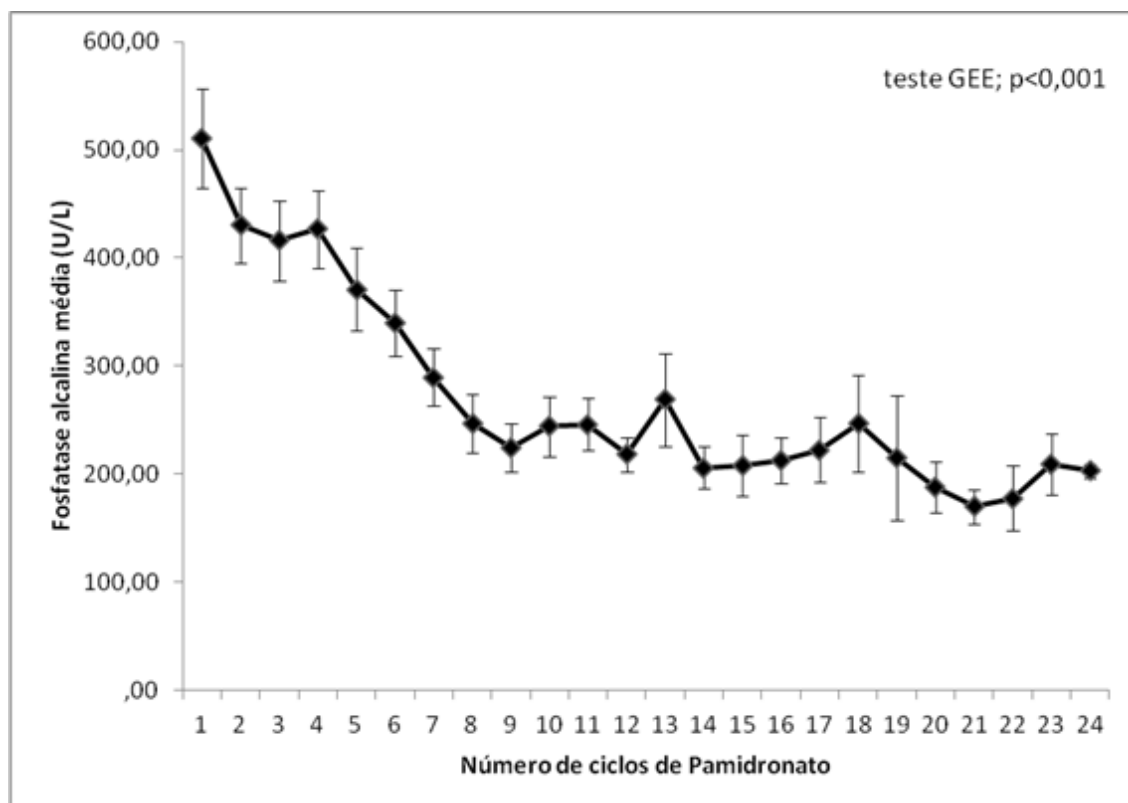


Figura 3.

8.2. ARTIGO EM INGLÊS:

Artigo submetido ao Journal of Bone and Mineral Metabolism

Ten Years of Cyclic Pamidronate Treatment in a Reference Center for Osteogenesis Imperfecta Treatment in Southern Brazil

Bruna Pinheiro

Graduate Program in Child and Adolescent Health, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

Marina B. Zambrano

Graduate Program in Child and Adolescent Health, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

Ana Paula Vanz

Graduate Program in Child and Adolescent Health, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

Evelise Brizola

Graduate Program in Child and Adolescent Health, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

Humberto Campos Rosa

Department of Pediatrics and Child Care, Faculty of Medicine, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

Têmis Maria Félix

Graduate Program in Child and Adolescent Health, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

Medical Genetics Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

Corresponding author

Têmis Maria Félix

Serviço de Genética Médica

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos 2350

Porto Alegre, RS

90035-903

Brasil

Fone: +55 51 33598011

Fax: + 55 51 33598010

Email: tfelix@hcpa.ufrgs.br

Key words: osteogenesis imperfecta, pamidronate treatment, compliance to treatment

Abstract

Purpose: To evaluate and describe the treatment of moderate and severe forms of osteogenesis imperfecta (OI) with cyclic sodium pamidronate.

Methods: A retrospective cohort study was conducted at the Reference Center for OI Treatment in Southern Brazil. Children and adolescents diagnosed with moderate and severe forms of OI that received cyclical sodium pamidronate from 2002 to 2012 were included in the study. Clinical data were obtained during hospitalization for treatment with sodium pamidronate and at follow-up visits. Biochemical data including calcium, phosphorus, and alkaline phosphatase levels were systematically collected. Bone mineral density (BMD) was measured using dual energy X-ray absorptometry (DXA).

Results: A 71.4% reduction in the number of fractures was observed after treatment in the general sample. This reduction was higher in OI type III (86%) and type IV (78.6%) and lower in type I (60%). Patient mobility also improved during the last year of treatment ($p = 0.004$), and total body BMD increased from year 1 to year 6 ($p < 0.001$). Twenty-four patients (54.5%) had mild adverse events during treatment; most were observed in the first treatment cycle. Mean treatment compliance was 92.3% (± 10.7).

Conclusion: Data showed improved BMD and mobility and decreased fracture rates with cyclic pamidronate treatment, which was well tolerated with mild adverse events.

Introduction

Osteogenesis imperfecta (OI) is a connective tissue disorder that primarily affects bone, resulting in fragility and susceptibility to fractures by mild trauma. OI clinical features can vary from mild symptoms, a small number of fractures, to neonatal lethality [1-3]. The incidence of OI in the world population is approximately 1 in 10,000 to 20,000 live births, without ethnic distribution [1, 4].

Ninety percent of OI cases are caused by autosomal dominant inheritance of mutations in the *COL1A1* or *COL1A2* genes encoding collagen type 1, which is the major structural protein in bones, tendons, and ligaments. Recent research has uncovered rare autosomal recessive mutations in other genes also involved in collagen biosynthesis that cause OI [1, 3, 5-7].

Due to large phenotypic variability of the disease, in 1979 Sillence *et al.* [8] suggested the first classification of OI into 4 types based on clinical and radiological criteria. Subsequently, other types, based primarily on molecular genetics, have been described. The working group *Nosology and Genetic Classification of Skeletal Disorders* suggested use of the expanded Sillence classification, which includes 5 types of OI [9]. Type I is mild, and patients usually present with normal stature and few fractures and bone deformities. Type II is lethal due to multiple fractures and severe deformities. Type III is the most severe form of OI that is compatible with life. Patients present with multiple fractures, short stature, and bone deformities. Type IV is a moderate form of OI, characterized by fractures and variable stature. Type V is phenotypically variable with bone fragility ranging from moderate to severe. The distinguishing characteristics of this type include: formation of hyperplastic callus in fracture sites or orthopedic surgery, calcification of the interosseous membrane between the bones of the forearm and leg, and dislocation of the radial head [9-11].

Due to fractures and other clinical characteristics, the management of OI is very complex. To date there is no cure for OI, however having an experienced multidisciplinary team of pediatricians, orthopedic surgeons, nurses, physiotherapists, and nutritionists ensures better prognosis, optimized mobility, and successful integration of patients into society [9,12- 14]. Traditionally, treatment of OI involved orthopedic surgery and therapy, however the severity of the disease led to pharmacological intervention aimed at decreasing bone fragility [13, 15].

Since publication of Glorieux *et al.* in 1998, sodium pamidronate (PD) was consolidated as the first choice drug therapy for moderate and severe forms of OI [4]. Pamidronate, a bisphosphonate group drug, has been used widely to treat OI. It has osteoclast inhibitory effects and can increase bone mass and, indirectly, reduce fractures and bone pain and improve mobility and quality of life [9, 12, 16-18]. Although many studies focus on intravenous pamidronate administration, other bisphosphonates have been used in OI.

In 2001, treatment of OI with sodium pamidronate was established as a public health policy in Brazil and is covered by the Unified Health System. The treatment protocol was updated in 2013 to introduce disodium alendronate as an alternative bisphosphonate for use. It also defined criteria such as interruption of treatment and clinical parameters to evaluate treatment response [24].

Since 2001, 14 Reference Centers for OI Treatment were registered and are operating in Brazil, including the Hospital de Clinicas de Porto Alegre. However, scientific publications regarding the treatment of OI in Brazil are scarce. Therefore, the objective of this study is to evaluate the use of cyclic sodium pamidronate as a treatment for OI patients at the Clinical Hospital of Porto Alegre.

Materials and methods

Subjects

One hundred twenty patients from 87 unrelated families treated at the Reference Center for Osteogenesis Imperfecta Treatment at the Hospital de Clinicas de Porto Alegre, located in Porto Alegre, Southern Brazil were enrolled in this study. All registered cases that used sodium pamidronate between January 2002 to December 2012 were reviewed retrospectively. The patient cohort included male and female children and adolescents (range: 0-18 years) with clinical and radiological OI diagnoses, according to Sillence's expanded classification. Cases with incomplete data in more than 50% of medical record notes were excluded from the study. Since this is a retrospective study, informed consent was waived. This study was approved by the ethics committee of HCPA (13-0079).

Treatment

Pamidronate infusion cycles were administered intravenously for 3 days during hospitalization. Doses of pamidronate and the time interval varied according to the age of the patient. Children under 2 years of age received 0.5 mg/kg/day every 2 months. Patients aged 2-3 years received 0.75 mg/kg/day every 3 months. Patients older than 3 years received 1.0 mg/kg/day every 4 months. Each dose was diluted in 0.9% saline solution and infused intravenously for 3 to 4 hours. During treatment with pamidronate, a diet rich in calcium was administered, and patients' diets were supplemented with 1000 mg calcium carbonate and 400 to 800 IU of vitamin D. Antipyretics were prescribed for patients presenting fever or flu-like symptoms.

Clinical features

Physical characteristics including weight, height, number of fractures, and mobility were recorded before and during the course of treatment in the outpatient OI clinic. Anthropometric measurements of weight and height were performed according to standard procedures. Height was measured using a stadiometer in standing position (Fizola® Personal, São Paulo, SP). In infants and children unable to stand due to the severity of disease, height was measured in the supine position. If there was a difference between the lengths of the lower limbs, the longest was measured. Weight was measured using digital electronic scales for babies (Filizola® Baby, São Paulo, SP) and for children (Fizola® Personal, São Paulo, SP). All data were calculated according to anthropometric z-scores for weight and height using software licensed by the World Health Organization [25]. Patient mobility was measured at each visit, but data from the first and last visits were used in this study. The Land *et al.* (2006) scoring criterion system was used: (0) restricted to wheelchair; (1) able to walk with assistance; (2) able to walk at home with or without assistance; (3) able to walk short distances with or without assistance; and (4) able to walk independently.

Incidence of fractures was evaluated during follow-up visits. Data were recorded using a combination of parental recall, radiographic studies, and medical records. The fracture rate was expressed in a month and determined by the number of fractures at baseline compared to the number of fractures per month at one year of pamidronate treatment and after.

Biochemical data

Biochemical analyses were performed during cyclic infusion. Samples were collected on the first day of hospitalization, prior to infusion and on the third day after the end of the cycle. Parameters such as calcium, phosphorus, and alkaline phosphatase were

collected systematically. Total calcium was analyzed using the molimetric method (Advia 1800). Phosphorus was measured using the UV phosphomolybdate method (Roche Hitachi 917), and alkaline phosphatase was measured using the colorimetric kinetic method (Advial 1800).

Bone densitometry

Bone mineral density (BMD) in the spine (L1-L4) and the total body was calculated using the dual energy X-ray absorptometry method (DXA) (QDR HOLOGIC - 4500, 26th version 8: 3; Bedford, MA, USA). A higher z-score to 2 standard deviations below the expected range for the chronological age of the patient was defined as low BMD, according to the official consensus of Brazilian Society of Clinical Densitometry in 2006 [26]. DXA was performed annually for each patient, however some cases did not follow this recommendation.

Treatment compliance

Compliance to treatment was assessed by the number of cycles established for each patient, according to the protocol, divided by the number of cycles carried out. Good compliance was assigned when 80% or more cycles were performed. The reasons for absences, including unexcused absence, surgery, and fracture, were recorded.

Statistical analyses

Quantitative variables were expressed as mean and standard deviation or median and interquartile range. Categorical variables were described as absolute and relative frequencies. To compare means before and after treatment, the t-Student test was applied. To compare fracture rates at baseline, one year of treatment, and after, the

Friedman and Wilcoxon tests were applied. To compare the number of fractures per month by type of OI, the Kruskal-Wallis and the Mann-Whitney tests were used. Association between type of OI and compliance was evaluated by analysis of variance (ANOVA) one way. Associations between continuous variables with asymmetric distributions were evaluated by Spearman correlation coefficients. A comparison of serum alkaline phosphatase and BMD over time was evaluated by the model of generalized estimating equations with Bonferroni adjustment. The significance level was 5%. All analyses were performed using SPSS V.18.

Results

During the study period, 48 patients with OI were treated with sodium pamidronate. Of these, 3 patients were excluded from analysis for presenting more than 50% incomplete medical records data. Patient data are shown in **Table 1**. Of the 45 patients, the median age at the start of treatment was 3.3 years (25-75 percentiles 0.5 - 8.7 years), and the predominance was female ($n = 26$; 57.8%). Most cases presented OI type IV (51.1%), followed by type I (22.2%) and type III (22.2%). Only 2 patients were classified as type V (4.5%). The median number of cycles was 10 (25-75 percentiles: 7-13 cycles), and the dose per cycle was a median of 49.9 mg (percentiles 25-75: 25 – 83.3 mg).

Table 2 shows fracture rates per month in all samples and for each OI type. There was a 71.4% reduction in the number of fractures after treatment in the general sample. This reduction was higher in type III (86%) followed by type IV (78.6%) and type I (60%). The median fracture per month rate decreased after the first year of treatment for all types of OI ($p < 0.01$) (Figure 1). For OI types III and IV, a major reduction in the rate of fractures was observed after 1 year of treatment. Fractures in type V cases also decreased, but, due to the sample size ($n = 2$), tests did not show statistical significance.

Improvements in patient mobility at the end of treatment were also observed ($p = 0.004$) (Figure 1). Figure 2 revealed that, regardless of OI type, BMD of the total body increased from year 1 to 6 ($p < 0.001$). This increase was observed after the fourth year of treatment in the lumbar spine ($p < 0.001$).

The average calcium level prior to each infusion of pamidronate was 9.58 ± 0.58 mg/dl, and at the end of the cycle average calcium was 8.94 ± 0.62 mg/dl ($p < 0.001$). Average phosphorus was 5.07 ± 0.66 mg/dl at the beginning of the cycle and 4.5 ± 0.66 mg/dl at the end of the cycle ($p < 0.001$). There was a decrease in alkaline phosphatase (AF) from the first cycle (510.57 U/L) to the last (203.00 U/L, $p < 0.001$) (Figure 3).

Twenty-four patients (54.5%) had some intercurrent during treatment. Fever was recorded in 23 (95.8%) subjects, vomiting in 3 (12.5%), hypocalcemia in 1 (4.2%), and influenza-like illness was recorded in 3 (12.5%). Most adverse events were observed during the first treatment cycle.

Mean compliance to treatment was 92.3% (± 10.7). Of the total sample, 26 patients (57.8%) completed the treatment. Considering good compliance as a percentage equal to or above 80%, 39 patients (86.7%) adhered to treatment. The reasons for absence from treatment in the 19 patients were fracture ($n = 2$), surgery ($n = 2$), and H1N1 influenza ($n = 1$). Seven patients missed treatments without justification, and the rest of the patients presented more than one reason. No significant differences were observed in adherence between different types of OI ($p = 0.377$). There was a significant positive association between adherence to treatment and the number of fractures per year ($r_s = 0.319$, $p = 0.033$). When stratified by type of OI, an association was observed with type III ($r_s = 0.623$, $p = 0.054$) but not type I ($r_s = 0.154$, $p = 0.671$) or type IV ($r_s = 0.214$, $p = 0.328$). Associations within the strata were not significantly reduced by the size of the sample.

Discussion

This study describes the experience of ten years of treatment with sodium pamidronate in 45 patients with moderate to severe OI attending a Reference Center for OI Treatment in Southern Brazil. Our data showed clinical variability of OI and its improvement during treatment with pamidronate.

Efficacy was demonstrated in individuals by improving BMD values independent of OI type. Improvements in overall body BMD were observed after the 6th year of treatment ($p < 0.001$) and in the spine after the 4th year ($p < 0.001$). The delay in improvement in BMD may be due to fact that many patients did not perform the study annually. The increases in BMD recorded here were consistent with previous reports [16,27-30]. Letocha *et al.* observed that children 4 to 13 years treated with sodium pamidronate showed increased BMD, volumes and area, and height of the L1-L4 vertebrae [31].

Another clinical benefit found in our study was a 71.4% reduction in fracture rates in patients during treatment with a median of 0.14 fractures/patient per month before treatment and 0.04 fractures/patient per month after 1 year of treatment. When stratified by OI type, fracture rate reduction was greatest in patients with type III OI. The ability of intravenous pamidronate to decrease fracture rates during treatment has been demonstrated in various studies [4, 15, 17, 27, 32-34].

Two systematic Cochrane reviews were not conclusive regarding the use of bisphosphonates to significantly reduce the incidence of fractures in patients with OI [35,36]. A recent systematic review, focused in the use of bisphosphonates and prevention of fractures, was not able to prove this hypothesis [37]. The review also emphasizes the need for appropriate randomized studies to evaluate fracture rates and

the risks and benefits of using bisphosphonates. Continued monitoring of OI patients is also important, and it is necessary to address fracture rates after stopping treatment.

In this study, treatment significantly improved mobility of patients. Increased mobility of children during treatment may be due to the combination of improved BMD, fracture reduction, increased muscle strength, and decreased pain provided by treatment [31, 38, 39]. However, it is expected that the improvement in autonomy, functional capacity, and improved mobility may also improve naturally as children grow and conquer skills.

There is no consensus on the bisphosphonate agent and dosage and optimal duration of therapy in children, although many studies with different treatment protocols that have been used in pediatric patients [4, 15, 19, 31, 32, 40, 41]. When comparing the results of these studies, it should be noted that differences in age and diagnoses of patients may influence responses to drug therapy independent of dose or type of drug. The protocol used in this study was similar to a recent study describing the benefits of treatment with intravenous pamidronate in children with OI under 24 months. The authors observed that treatment with cyclic sodium pamidronate in children was safe and resulted in significant increases in BMD at the lumbar spine and reduced fracture rates [15]. Another study compared 56 patients treated with sodium pamidronate to 167 patients who did not receive pamidronate. In all patients receiving pamidronate there was an increase in BMD ($p < 0.001$) compared to patients who did not receive treatment. Patients with the greatest deficit in bone mass at the beginning of the study were those that received the greatest bone mass increases during therapy [30].

After each cycle of pamidronate administration, serum calcium and phosphorus levels decreased similar to previously reported results [27]. The initial mean AF was higher than normal reference values before the first administration of pamidronate, but

after cyclical infusion values were decreased, suggesting an increase in bone resorption in patients with OI [4]. These results indicate that the rate of bone turnover decreases during the treatment, resulting in a balance between formation and resorption that promotes increased bone mass. Similarly, previous studies also reported a reduction of AF, but the greatest reduction was observed in the bone resorption marker N-telopeptide (62% vs. 31%) [28, 42].

The decrease in incidence of fractures, increase in BMD, and alteration of biochemical markers all reflect the positive effects of pamidronate in OI [33]. However some evidence has shown that bisphosphonates do not permanently disable osteoclasts [43]. After stopping treatment, the action of osteoclasts returns to resemble pre-treatment. When treatment is discontinued before the end of longitudinal bone growth, patients can display long bones with reduced BMD in the lower diaphysis and epiphysis, and the transition area could be more brittle and more susceptible to fracture [43].

Severe adverse events were not observed during treatment with cyclical intravenous pamidronate. These results are consistent with previous studies suggesting that bisphosphonates are generally well tolerated in pediatric patients with limited side effects. In most cases, reactions reported were fever, vomiting, myalgia, and flu-like symptoms with full improvement within three days [4, 44]. Hypocalcemia, symptomatic or asymptomatic, was rare and minimized with calcium and vitamin D supplementation [44].

Compliance to treatment was considered good, but several reasons for interruption of treatment were reported. Compliance, the measure of a person's behavior according to the recommendations of a health professional, was measured [45]. Although there is no standard measure to establish compliance, it is estimated that non-

compliance rates for treatment for chronic diseases are high [46]. There are no studies on adherence to treatment in OI, but some publications on other chronic diseases have established this relationship. Indeed, a recent publication [47] reported compliance with use of intramuscular neridronate in patients with rheumatoid arthritis. The cost of neridronate after 12 months of treatment was significantly higher compared to alendronate or risedronate ($p < 0.03$ alendronate vs neridronate $p < 0.02$ for risedronate vs neridronate), drugs that improve BMD in post-menopausal women with rheumatoid arthritis and osteopenia

When the associated percentage of compliance was analyzed according to OI type, significantly higher differences were observed in individuals with the highest number of fractures per year, suggesting that patients with more severe disease are more adherent to treatment. A recent Argentinian study of quality of life in children with OI showed better quality of life scores with increasing treatment compliance [48].

This study had limitations, including the retrospective nature of the analyses. In addition, some data, such as the number of fractures at diagnosis, were not radiologically documented. Another limitation was related to the measurement of BMD. There were no z-score standards for children under five years in the study center, and the sample contained many children under five years. Moreover, bone biomarkers, osteocalcin, parathyroid hormone, and N- telopeptide, were not collected. In conclusion, treatment with cyclic intravenous pamidronate was safe and effective for improvement of BMD and specifically decreased fracture rates in children and adolescents.

Conflict of interest: All authors report no conflicts of interest.

Acknowledgments: We thank all of the patients and their relatives who contributed to this research. This study was supported by FIPE/HCPA. Bruna Pinheiro was supported

by a fellowship from Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (Cnpq) and Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS).

References

1. Shapiro JR, Germain-Lee EL (2012) Osteogenesis Imperfecta: Effecting the transition from adolescent to adult medical care. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 12: 24-27
2. Martin E, Shapiro JR (2007) Osteogenesis imperfecta: Epidemiology and pathophysiology. *Current osteoporosis reports* 5: 91-97
3. Aglan MS, Hosny L, El-Houssini R, Abdelhadi S, Salem F, Elbanna RA, Awad SA, Zaki ME, Temtamy SA (2012) A scoring system for the assessment of clinical severity in osteogenesis imperfecta. *J Child Orthop* 6:29-35
4. Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R (1998) Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* 339:947–952
5. Monti E, Mottes M, Frascini P, Brunelli P, Forlino A, Venturi G, Doro F, Perlini S, Cavarzere P, Antoniazzi F (2010) Current and emerging treatments for the management of osteogenesis imperfecta. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 6:367-381
6. Rauch F, Lalic L, Roughley P, Glorieux FH (2010) Relationship Between Genotype and Skeletal Phenotype in Children and Adolescents with Osteogenesis Imperfecta. *Journal of Bone and Mineral Research* 25: 1367-1374
7. Steinlein OK, Aichinger E, Trucks H, Sander T (2011) Mutations in FKBP10 can cause a severe form of isolated Osteogenesis imperfecta. *BMC Med Genet* 12:152
8. Sillence DO, Senn A, Danks DM (1979) Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet* 16: 101-106
9. Basel D, Steiner RD (2009) Osteogenesis imperfecta: Recent findings shed new light on this once well-understood condition. *Genetics in Medicine* 11:375-85

10. Van Dijk FS, Sillence DO (2014) Osteogenesis Imperfecta: Clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. *Am J Med Genet A* 164A (6): 1470-81
11. Glorieux FH, Rauch F, Plotkin H, Ward L, Travers R, Roughley P, Lalic L, Glorieux DF, Fassier F, Bishop NJ (2000) Type V osteogenesis imperfecta: a new form of brittle bone disease. *J Bone Miner Res* 15: 1650-8
12. Cheung MS, Glorieux FH (2008) Osteogenesis Imperfecta: Update on presentation and management. *Rev.Endocr Metab Disord* 9:253-60
13. Glorieux FH (2008) Osteogenesis Imperfecta. *Best Practice & Research. Clinical Rheumatology* 22: 85-100
14. Van Dijk FS, Cobben JM, Kariminejad A, Maugeri A, Nikkels PG, van Rijn RR, Pals G (2011) Osteogenesis Imperfecta: A Review with Clinical Examples. *Mol Syndromol* 2:1-20
15. Kusumi K, Ayoob R, Bowden SA, Ingraham S, Mahan JD (2014) Beneficial effects of intravenous pamidronate treatment in children with osteogenesis imperfecta under 24 months of age. *J Bone Miner Metab*
16. Aström E1, Söderhäll S (2002) Beneficial effect of long term intravenous bisphosphonate treatment of osteogenesis imperfecta. *Arch Dis Child* 86: 356-64
17. Alcausin MB, Briody J, Pacey V, Ault J, McQuade M, Bridge C, Engelbert RH, Sillence DO, Munns CF (2013) Intravenous pamidronate treatment in children with moderate-to-severe osteogenesis imperfecta started under three years of age. *Horm Res Paediatr* 79: 333-40
18. Roughley PJ, Rauch F, Glorieux FH (2003) Osteogenesis Imperfecta - Clinical and Molecular Diversity. *European Cells and Material* 5: 41-7

19. Gatti D, Antoniazzi F, Prizzi R, Braga V, Rossini M, Tatò L, Viapiana O, Adami S (2005) Intravenous neridronate in children with osteogenesis imperfecta: a randomized controlled study. *J Bone Miner Res* 20: 758-63
20. Sakkars R, Kok D, Engelbert R, van Dongen A, Jansen M, Pruijs H, Verbout A, Schweitzer D, Uiterwaal C (2004) Skeletal effects and functional outcome with olpadronate in children with osteogenesis imperfecta: a 2-year randomised placebo-controlled study. *Lancet* 1: 1427-31
21. Rauch F, Munns CF, Land C, Cheung M, Glorieux FH (2009) Risedronate in the treatment of mild pediatric osteogenesis imperfecta: a randomized placebo-controlled study. *J Bone Miner Res* 24: 1282-9
22. Ward LM, Rauch F, Whyte MP, D'Astous J, Gates PE, Grogan D, Lester EL, McCall RE, Pressly TA, Sanders JO, Smith PA, Steiner RD, Sullivan E, Tyerman G, Smith-Wright DL, Verbruggen N, Heyden N, Lombardi A, Glorieux FH (2011) Alendronate for the treatment of pediatric osteogenesis imperfecta: a randomized placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 96: 355-64
23. Bishop N, Adami S, Ahmed SF, Antón J, Arundel P, Burren CP, Devogelaer JP, Hangartner T, Hosszú E, Lane JM, Lorenc R, Mäkitie O, Munns CF, Paredes A, Pavlov H, Plotkin H, Raggio CL, Reyes ML, Schoenau E, Semler O, Sillence DO, Steiner RD (2013) Risedronate in children with osteogenesis imperfecta: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial 26: 1424-32
24. BRASIL, Ministério da Saúde. Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas Osteogênese Imperfeita. Brasília-DF, 2013
25. World Health Organization: "The WHO Child Growth Standards." Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2011. Accessed at: <http://www.who.int/childgrowth/en/>

26. Zerbini CAF, Pippa MGP, Eis SR, Castro ML, Neto HM, Tourinho TF, Mendonça LMC, Plaper PG, Mello NR, Pereira RMR, Borges JLC, Souza AC (2007) Clinical densitometry – official positions 2006. *Rev Bras Reumatol* 47: 25-33
27. DiMeglio LA, Ford L, McClintock C, Peacock M (2004) Intravenous pamidronate treatment of children under 36 months of age with osteogenesis imperfecta. *Bone* 35: 1038-45
28. Arikoski P, Silverwood B, Tillmann V, Bishop NJ (2004) Intravenous pamidronate treatment in children with moderate to severe osteogenesis imperfecta: assessment of indices of dual-energy X-ray absorptiometry and bone metabolic markers during the first year of therapy. *Bone* 34: 539-46
29. Rauch F, Plotkin H, Travers R, Zeitlin L, Glorieux FH (2003) Osteogenesis imperfecta types I, III, and IV: effect of pamidronate therapy on bone and mineral metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 986-92
30. Rauch F, Plotkin H, Zeitlin L, Glorieux FH (2003) Bone mass, size, and density in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: effect of intravenous pamidronate therapy. *J Bone Miner Res* 18: 610-4
31. Letocha AD, Cintas HL, Troendle JF, Reynolds JC, Cann CE, Chernoff EJ, Hill SC, Gerber LH, Marini JC (2005) Controlled trial of pamidronate in children with types III and IV osteogenesis imperfecta confirms vertebral gains but not short-term functional improvement. *J Bone Miner Res* 20: 977-86
32. Plotkin H, Rauch F, Bishop NJ, Montpetit K, Ruck-Gibis J, Travers R, Glorieux FH (2000) Pamidronate treatment of severe osteogenesis imperfecta in children under 3 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 1846-50

33. Forin V, Arabi A, Guignon V, Filipe G, Bensman A, Roux C (2005) Benefits of pamidronate in children with osteogenesis imperfecta: an open prospective study. *Joint Bone Spine* 72: 313-8
34. Falk MJ, Heeger S, Lynch KA, DeCaro KR, Bohach D, Gibson KS, Warman ML (2003) Intravenous bisphosphonate therapy in children with osteogenesis imperfecta. *Pediatrics* 111: 573-8
35. Bachrach LK, Ward LM (2009) Clinical review 1: Bisphosphonate use in childhood osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 400-9
36. Dwan K, Phillipi CA, Steiner RD, Basel D (2014) Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. *Cochrane Database Syst Rev* 7: CD005088
37. Hald JD, Evangelou E, Langdahl BL, Ralston SH (2015) Bisphosphonates for the Prevention of Fractures in Osteogenesis Imperfecta: Meta-Analysis of Placebo-Controlled Trials. *J Bone Miner Res* 30: 929-933
38. Land C, Rauch F, Montpetit K, Ruck-Gibis J, Glorieux FH (2006) Effect of intravenous pamidronate therapy on functional abilities and level of ambulation in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr* 148: 456-60
39. Montpetit K, Plotkin H, Rauch F, Bilodeau N, Cloutier S, Rabzel M, Glorieux FH (2003) Rapid increase in grip force after start of pamidronate therapy in children and adolescents with severe osteogenesis imperfecta. *Pediatrics* 111: 601-3
40. DiMeglio LA, Peacock M (2006) Two-year clinical trial of oral alendronate versus intravenous pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res* 21: 132-40
41. Antoniazzi F, Zamboni G, Lauriola S, Donadi L, Adami S, Tatò L (2006) Early bisphosphonate treatment in infants with severe osteogenesis imperfecta. *J Pediatr* 149: 174-9

42. Lee YS, Low SL, Lim LA, Loke KY (2001) Cyclic pamidronate infusion improves bone mineralisation and reduces fracture incidence in osteogenesis imperfecta. *Eur J Pediatr* 160: 641-4
43. Rauch F, Cornibert S, Cheung M, Glorieux FH (2007) Long-bone changes after pamidronate discontinuation in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *Bone* 40: 821-7
44. Eghbali-Fatourehchi G (2014) Bisphosphonate therapy in pediatric patients. *J Diabetes Metab Disord* 13:109
45. World Health Organization. Adherence to Long Term Therapies. Evidence for Action.; Switzerland, 2003, Accessed at: http://www.who.int/hiv/pub/prev_care/lttherapies/en/.
46. Nalin T, Perry IDS, Refosco LF, Netto CBO, Souza CFM, Picon PD, Schwartzl IVD (2010) Fenilcetonúria no Sistema Único de Saúde: Avaliação de adesão ao tratamento em um Centro de Atendimento do Rio Grande do Sul. *Revista HCPA* 3: 225-32
47. Muratore M, Quarta E, Quarta L (2013) Intramuscular neridronate in patients with rheumatoid arthritis using corticosteroids: evaluation of treatment adherence in a randomized, open-label comparison with other bisphosphonates. *Acta Biomed* 84: 23-9
48. Fano V, del Pino M, Rodríguez Celin M, Buceta S, Obregón MG (2013) Osteogenesis imperfecta: quality of life in children. *Arch Argent Pediatr* 111: 328-31

Table 1 – Clinical data of the sample

Variables	n=45
Gender – n(%)	
Male	19 (42.2)
Female	26 (57.8)
OI type – n(%)	
I	10 (22.2)
III	10 (22.2)
IV	23 (51.1)
V	2 (4.4)
Age at first pamidronate cycle treatment (years) – md (P25 – P75)	3.3 (0.5 – 8.7)
Number of pamidronate cycles – md (P25 – P75)	10 (7 – 13)
Dose/cycle (mg) – md (P25 – P75)	49.9 (25 – 83.3)
Md median	

Table 2 – Fracture rate per month in the sample and according to OI type

	Fracture rates / month			Range	p*
	Baseline	One year	After one year		
	Md (P25 – P75)	Md (P25 – P75)	Md (P25 – P75)		
Total sample	0.14 (0.08-0.74) ^b	0.00 (0.00-0.08) ^a	0.04 (0.00-0.08) ^a	-71.4%	<0.001
Type I	0.10 (0.06-0.26) ^b	0.08 (0.00-0.10) ^{ab}	0.04 (0.00-0.05) ^a	-60.0%	0.008
Type III	0.58 (0.07-2.50) ^b	0.00 (0.00-0.10) ^a	0.08 (0.08-0.14) ^a	-86.2%	0.009
Type IV	0.14 (0.09-0.67) ^b	0.00 (0.00-0.08) ^a	0.03 (0.00-0.05) ^a	-78.6%	<0.001
Type V	0.70 (0.14-1.25)	0.04 (0.00-0.08)	0.07 (0.05-0.09)	-90.0%	0.223

* Friedman test

^{a,b} The same letter do not differ by Wilcoxon test at 5% significance

Md median

Figure Legends

Figure 1. Mobility evaluation before and after pamidronate treatment. 0 = restricted to wheelchair; 1 = able to walk with assistance; 2 = able to walk at home with or without assistance; 3 = able to walk short distances with or without assistance; 4 = able to walk independently.

Figure 2. Bone mineral density in the whole body (A) and the spine (B) in each OI type. a b Does not differ by Bonferroni test at 5% significance (GEE).

Figure 3. Alkaline phosphatase according to the number of pamidronate cycles.

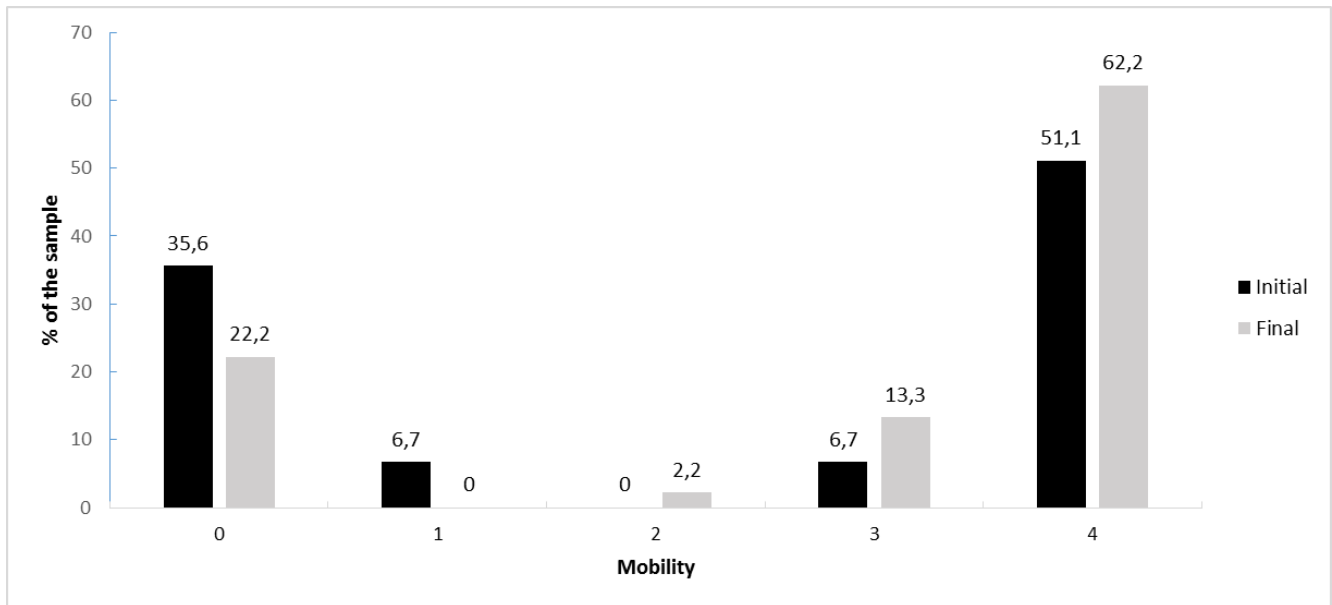
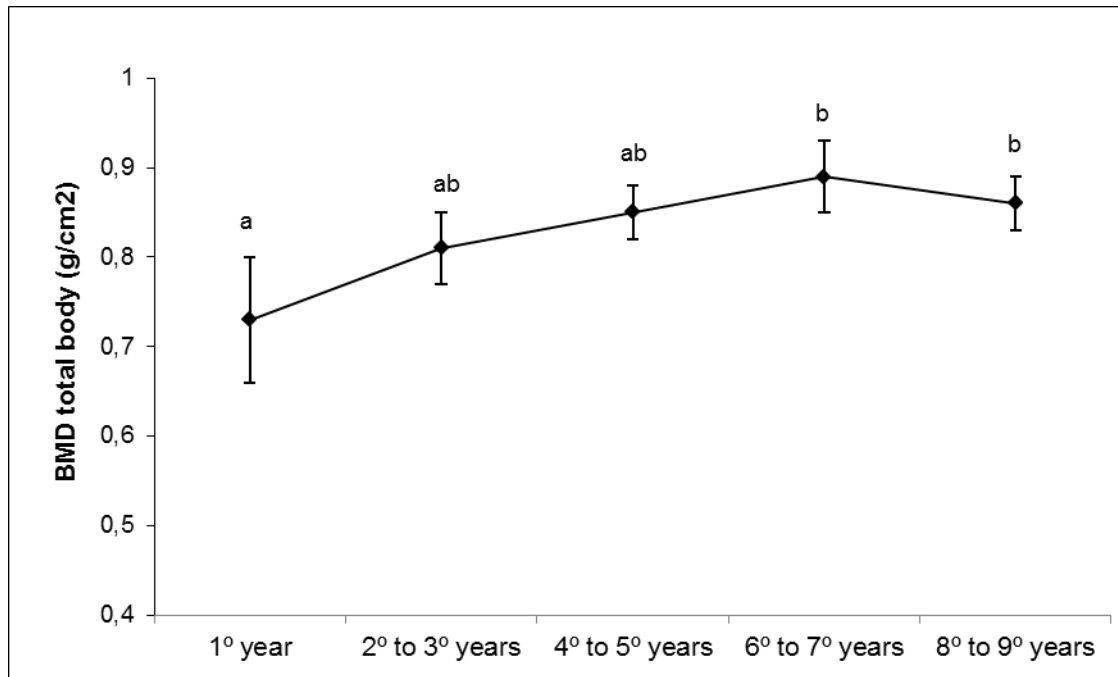
Figure 1.

Figure 2.

A)



B)

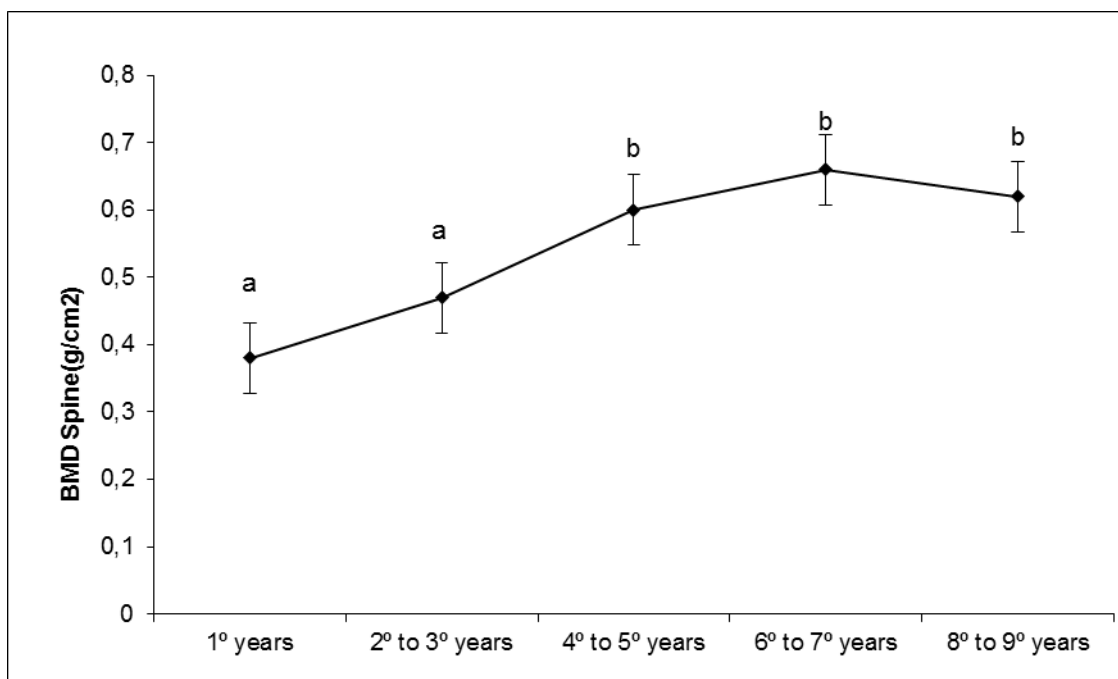
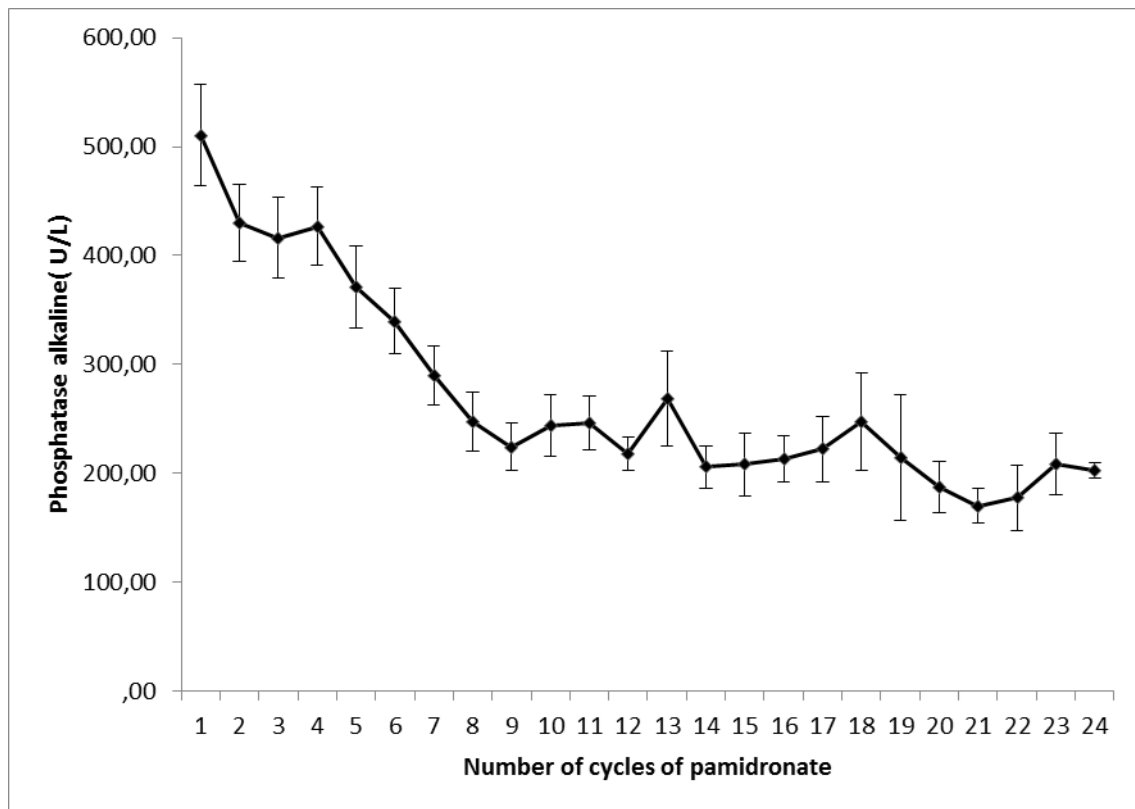


Figure 3.

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados do presente estudo demonstram que os primeiros dez anos de experiência em tratamento com OI no CROI – HCPA foram efetivos no sentido de melhorar a qualidade de vida dos pacientes atendidos, promovendo redução nas taxas de fraturas, melhora da mobilidade e assim possibilitando desenvolvimento das capacidades funcionais de forma segura.

Os indivíduos com tipo I apresentam um menor comprometimento global, incluindo poucas deformidades, menor taxa de fraturas e melhor mobilidade. Já os indivíduos do tipo III e IV são mais gravemente afetados, tanto clinicamente quanto funcionalmente. Apresentando maior taxa de fraturas antes do início do tratamento, levando a deformidades ósseas, maior limitação funcional. Entretanto os tipos mais graves foram os que tiveram a maior variação da redução do número de fraturas e melhora da mobilidade ao longo do tratamento. Desta forma, quanto mais grave a expressão da doença maior foi a resposta positiva ao tratamento em comparação a eles mesmos. Além disso, houve uma associação positiva entre o tipo III e adesão ao tratamento, demonstrando que quanto mais grave a OI maior a adesão ao tratamento. Em relação aos dados bioquímicos foi possível observar que houve redução nos níveis séricos de cálcio e fósforo a cada ciclo de pamidronato e a queda da fosfatase alcalina ao longo do tratamento, sugerindo um aumento da reabsorção óssea, o que poderia estar relacionado com a redução do número de fraturas.

Em termos gerais, o tratamento se mostrou seguro, não tendo nenhum evento adverso grave durante as infusões de pamidronato, sendo bem tolerado por pacientes pediátricos, uma vez que eram regularmente monitorados durante as internações.

A identificação das características clínicas, bem com funcionais são necessárias a fim de estabelecer estratégias de tratamento e reabilitação, possibilitando intervenção precoce e minimizando os efeitos deletérios secundários a doença. Em relação a população pediátrica com OI, principalmente no Brasil, mais estudos são necessários com o objetivo de conhecer melhor a nossa população e assim estabelecer critérios de tratamento fortemente embasados cientificamente.

O estudo teve como limitações a sua natureza retrospectiva. Seria interessante futuramente comparar este estudo com os resultados dos outros Centros de Referência em Osteogênese Imperfeita no Brasil. Constatamos também a necessidade de instrumentos de avaliação que reflitam as complicações e peculiaridades específicas desta doença, pois os instrumentos disponíveis atualmente não mensuram adequadamente as sequelas e deformidades decorrentes das fraturas de repetição. Como perspectivas futuras seriam necessários instrumentos para graduação adaptados específicos para cada tipo de OI, coadjuvante ao tratamento multidisciplinar.

10. ANEXOS

10.1 Termo de Compromisso para Utilização de Dados Institucionais



Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação


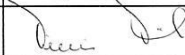
Termo de Compromisso para Utilização de Dados Institucionais

Título do Projeto

<p>Avaliação do tratamento com pamidronato de sódio nas formas moderada e grave de osteogênese imperfeita</p>	<p>Cadastro no GPPG</p>
--	-------------------------

Os pesquisadores do presente projeto se comprometem a preservar as informações institucionais que serão coletadas em bases de dados do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Concordam, igualmente, que estas informações serão utilizadas única e exclusivamente para execução do presente projeto. As informações somente poderão ser divulgadas em atividades acadêmicas e científicas, no contexto do projeto de pesquisa aprovado.

Porto Alegre, _04_ de _fevereiro_ de 20_13_.

Nome dos Pesquisadores	Assinatura
Bruna de Souza Pinheiro	
Têmis Maria Félix	

10.2 Carta de Aprovação



**HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
GRUPO DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO**

COMISSÃO CIENTÍFICA

A Comissão Científica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre analisou o projeto:

Projeto: 130079

Data da Versão do Projeto:

Pesquisadores:

TEMIS MARIA FELIX

BRUNA DE SOUZA PINHEIRO


Título: Avaliação do tratamento com pamidronato de sódio nas formas moderada e grave de osteogênese imperfeita

Este projeto foi **APROVADO** em seus aspectos éticos, metodológicos, logísticos e financeiros para ser realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Esta aprovação está baseada nos pareceres dos respectivos Comitês de Ética e do Serviço de Gestão em Pesquisa.

- Os pesquisadores vinculados ao projeto não participaram de qualquer etapa do processo de avaliação de seus projetos.

- O pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais de acompanhamento e relatório final ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG)

Porto Alegre, 05 de abril de 2013.


Prof. José Roberto Goldim
Coordenação CEP/HCPA