

ÍNDICE

Lista de abreviaturas.....	5
Resumo.....	6
Abstract	8
Introdução.....	10
Materiais e métodos	12
1. Definição de osteogénese imperfeita	13
2. Classificação	14
3. Etiopatogenia	16
3.1 Estrutura do osso: normal vs OI	17
3.2 Biossíntese do colagénio tipo I.....	19
3.3 Alterações na biossíntese do colagénio tipo I.....	22
4. Manifestações da osteogénese imperfeita	25
4.1 Apresentação geral	25
4.2 Sete diferentes tipos de osteogénese imperfeita	29
4.2.1 OI tipo I.....	29
4.2.2 OI tipo II.....	32
4.2.3 OI tipo III	33
4.2.4 OI tipo IV	35
4.2.5 OI tipo V.....	36
4.2.6. OI tipo VI	39
4.2.7 OI tipo VII.....	40
5. Terapêutica.....	41

5.1	Conduta geral.....	41
5.2	Terapêutica com bifosfonatos.....	44
5.2.1	Apresentação dos bifosfonatos.....	44
5.2.2	Bifosfonatos endovenosos.....	48
5.2.3	Bifosfonatos orais.....	53
5.2.4	Efeitos adversos dos bifosfonatos	54
5.2.5	Indicações para a terapêutica com bifosfonatos	57
5.2.6	Duração da terapêutica com bifosfonatos	60
6.	Prognóstico	62
	Discussão.....	64
	Conclusão	68
	Agradecimentos.....	69
	Bibliografia.....	70

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Anomalias ósseas na osteogénese imperfeita	18
Figura 2. Etapas críticas na biossíntese do colagénio tipo I e indicação dos genes envolvidos na OI conhecidos	22
Figura 3. Múltiplos ossos wormianos	28
Figura 3. Escoliose	29
Figura 5. Fraturas por compressão vertebral	30
Figura 6. Padrão de lamelação óssea visualizado sob luz polarizada	31
Figura 7. OI tipo II	32
Figura 8. Deformidades ósseas	33
Figura 9. OI tipo IV	36
Figura 10. Calcificação da membrana interóssea radioulnar	37
Figura 11. Luxação da cabeça do rádio	38
Figura 12. Melhoria da morfologia vertebral sob tratamento com pamidronato	50
Figura 13. Alterações histológicas durante o tratamento com pamidronato	50
Figura 14. Mecanismo de aumento da espessura da cortical óssea em doentes com OI em fase de crescimento durante a terapêutica com pamidronato	51
Figura 15. Alterações histológicas no osso ilíaco em doente com OI tipo VI submetido a terapêutica com pamidronato	58
Figura 16. Radiografias do antebraço distal após descontinuação da terapêutica com pamidronato	61
Figura 17. Bandas metafisárias	61

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Achados clínicos dos diferentes tipos de OI.....	40
Tabela 2. Comparação entre os diferentes bifosfonatos: classe, via de administração e potência relativa.....	45
Tabela 3. Efeitos benéficos e adversos da terapêutica com pamidronato em crianças com osteogênese imperfeita	49

LISTA DE ABREVIATURAS

AD	Autossómica dominante
AR	Autossómica recessiva
CRTAP	Proteína da cartilagem associada
CYPB	Ciclofilina B
DEXA	<i>Dual Energy X-ray Absorptiometry</i>
DI	Dentinogénese imperfeita
DMO	Densidade mineral óssea
FA	Fosfatase alcalina
HPC-CHUC	Hospital Pediátrico de Coimbra – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
OI	Osteogénese imperfeita
ONJ	Osteonecrose da mandíbula
OPG	Osteoprotegerina
P3H1	Prolina 3-hidroxilase 1
PEDF	<i>Pigment epithelium-derived factor</i>
Pro-α1	Cadeia α 1 de procolagénio tipo I
Pro-α2	Cadeia α 2 de procolagénio tipo I
PTH	Hormona paratiroide
RANKL	Recetor ativador do fator nuclear κ B
RE	Retículo endoplasmático

RESUMO

A osteogênese imperfeita (OI) compreende um grupo clinicamente heterogêneo de distúrbios hereditários do tecido conjuntivo, caracterizado por osteopenia, suscetibilidade a fraturas e deformidades ósseas. É uma doença rara, com um espectro clínico amplo, variando desde múltiplas fraturas *in utero* e morte perinatal a estatura normal em adulto e baixa incidência de fraturas.

O objetivo deste trabalho foi efetuar uma revisão da literatura científica sobre a OI, procurando uma descrição atual da definição, etiopatogenia, apresentação clínica, radiológica e histológica, tratamento e prognóstico, dando ênfase ao papel dos bifosfonatos como um importante aliado terapêutico. Com esse intuito, foi efetuada uma pesquisa bibliográfica na *Medline* com interface de pesquisa *Pubmed* referente aos últimos 10 anos. Foram encontrados mais de 550 artigos, dos quais se selecionaram 43, que incluíam matéria relacionada com o objetivo da dissertação. Adicionalmente, foram consultados mais 2 artigos referentes à prática clínica num dos centros de referência a nível nacional para o tratamento da OI.

Tradicionalmente, a OI era classificada em 4 tipos (tipos I a IV) e era unicamente associada a defeitos nos genes que codificam o colagénio tipo I. Atualmente, são distinguidos 7 diferentes tipos de OI e, embora os defeitos no colagénio tipo I sejam responsáveis por cerca de 90% dos casos, até à data sabe-se que mais 14 genes estão também envolvidos.

O tratamento obriga a um envolvimento multidisciplinar, onde se inclui a ortopedia, com vista à melhoria da qualidade de vida dos doentes. O mais importante avanço terapêutico foi a introdução dos bifosfonatos no tratamento das formas moderadas a severas da OI, alterando a história natural da doença através do aumento da densidade mineral óssea, diminuição da incidência de fraturas, melhoria do tamanho e forma dos corpos vertebrais, alívio da dor musculoesquelética e melhoria funcional em doentes. No entanto, no presente, o melhor regime terapêutico e os efeitos adversos a longo prazo da terapêutica com bifosfonatos permanecem desconhecidos, continuando o pamidronato endovenoso cíclico a ser considerado

o fármaco de eleição. Não obstante, não existe ainda cura para a OI. A esperança reside em novas opções terapêuticas e na terapia genética.

PALAVRAS-CHAVE: Osteogénese imperfeita · Colagénio tipo I · Densidade mineral óssea · Classificação · Apresentação clínica · Achados radiológicos · Bifosfonatos

ABSTRACT

Osteogenesis imperfecta (OI) comprises a heterogeneous group of heritable disorders of connective-tissue characterized by low bone mass, susceptibility to bone fractures and skeletal deformities. It is rare and presents a wide spectrum of clinical expression, ranging from multiple fracturing in utero and perinatal death to normal adult stature and a low fracture incidence.

The aim of this thesis was to perform a review of the scientific literature about OI, looking for a current description of OI's definition, its etiology, clinical, radiological and histological presentation, treatment and prognosis with special attention given to bisphosphonates as an important therapeutic agent. For this purpose, a bibliographic research about the last 10 years was conducted in Medline via Pubmed interface. More than 550 articles were found of whom 43 were selected, which included data about the aim of this thesis. In addition, 2 more articles related to the clinical practice in one of the national reference centers in the treatment of OI, were used in this review.

Traditionally OI was classified into 4 types (types I to IV) and was only due to a defect in the genes encoding collagen type I. Nowadays these classification evolved to 7 different types of OI and although the defects in the collagen type I comprises approximately 90% of the cases, until today it is known that more 14 genes are involved.

The management of OI includes multidisciplinary input which includes orthopedics, to improve the quality of patients' life. The most important therapeutic advance was the introduction of bisphosphonate treatment for moderate to severe forms of OI, changing the course of disease through increasing bone mineral density, decreasing fracture incidence, improving vertebral bodies' size and shape, relieving musculoskeletal pain and functional improve. However, at present, the best treatment regimen and the long-term consequences of bisphosphonates therapy are unknown, and periodic intravenous pamidronate remains the

standard drug. Nevertheless, there is still no cure for OI. Hope lies in new therapeutic options and gene based therapy.

KEY-WORDS: *Osteogenesis imperfecta · Collagen type I · Bone mineral density · Classification · Clinical presentation · Radiological features · Bisphosphonates*

INTRODUÇÃO

A osteogénese imperfeita (OI), descrita pela primeira vez em 1788 por Ekman,¹ compreende um grupo clinicamente heterogéneo de distúrbios²⁻⁵ hereditários^{1,4,6-10} do tecido conjuntivo,^{4,6,8,11-13} caracterizado por osteopenia^{4,9,10,13-18} e suscetibilidade a fraturas^{4,5,9,10,15,19} e deformidades ósseas.^{4,15,19} É uma doença rara, cujo espectro clínico é amplo, variando desde as formas mais graves com múltiplas fraturas *in utero*¹⁷ e morte perinatal^{5,11,17,20,21} até formas ligeiras com crescimento normal, sem fraturas,¹⁷ próximo do assintomático.^{20,21}

A maioria dos casos resulta de mutações da biossíntese do colagénio tipo I.⁵ Esta descoberta, associada à classificação proposta por Silience et al., em 1979,^{1,4,5,19,22} e à introdução dos bifosfonatos,¹⁰ potentes inibidores da reabsorção óssea,^{4,11,14,22} como arma terapêutica, constituem marcos importantes no estudo desta patologia.

A classificação dos doentes em diferentes tipos de OI revelou-se um instrumento útil na avaliação não só do prognóstico, mas também dos efeitos associados às diferentes intervenções terapêuticas.^{11,17} Contudo, a seleção da classificação mais apropriada tem sido alvo de contínuo debate na literatura.

Não existe ainda cura para a OI.^{11,14,22,23} O tratamento desta entidade clínica obriga a um envolvimento multidisciplinar,^{11,22} onde se inclui a ortopedia,²² com vista à melhoria da qualidade de vida dos doentes,¹⁹ prevenindo e tratando as demais complicações que possam surgir. No entanto, vários estudos têm vindo a demonstrar aumento da densidade mineral óssea (DMO),^{7,8,16,18,24} diminuição da incidência de fraturas,^{8,13,16,18,22,24} aumento da altura vertebral,^{25,26} alívio da dor musculoesquelética^{8,10} e melhoria funcional^{7,10,13,18,22,24,27} em doentes com OI sob terapêutica médica com bifosfonatos.

O interesse na OI ampliou logarithmicamente durante os últimos anos, resultado da descoberta de novos genes envolvidos na sua etiopatogenia, da consciência sobre a patologia e o efeito na qualidade de vida dos doentes, bem como das múltiplas pesquisas em torno dos bifosfonatos, um tratamento que se tem revelado eficaz, particularmente em crianças.²⁶

Este artigo de revisão pretende esclarecer o conhecimento atual em torno da OI, revendo a sua definição, etiopatogenia, apresentação clínica, radiológica e histológica com o intuito de se detectar o mais precocemente possível os sinais e sintomas indicativos desta entidade clínica, bem como rever o seu tratamento e prognóstico, dando ênfase ao papel dos bifosfonatos como um importante aliado terapêutico. Por último, pretende também estabelecer um paralelo com a prática clínica num dos centros considerados de referência a nível nacional para o tratamento desta patologia.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão da literatura publicada através da pesquisa na *Medline* com interface de pesquisa *PubMed* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>). A pesquisa foi delineada usando a linguagem controlada MeSH (*Medical Subject Headings*) e aplicando os filtros “English”, “Portuguese” e “Humans”, tendo sido selecionadas as referências que foram publicadas nos últimos 10 anos.

Da primeira pesquisa efetuada – “osteogenesis imperfecta”[Majr] com os *subheadings* “classification”[Majr], “diagnosis”[Majr], “epidemiology”[Majr], “physiopathology”[Majr] ou “radiography”[Majr] – foram recuperadas 196 referências.

Na segunda pesquisa – “osteogenesis imperfecta”[Majr] com os *subheadings* “drug therapy”[MeSH] ou “therapy”[MeSH] e “diphosphonates”[Majr] – foram recuperadas 121 referências.

Posteriormente foi efetuada uma pesquisa sem a utilização da linguagem controlada MeSH nem aplicação de filtros, com exceção da seleção de referências publicadas nos últimos dez anos. Foram utilizadas as palavras-chave “osteogenesis imperfecta” e “diphosphonates” ou “biphosphonate*”. Desta forma, foram obtidas 275 referências.

A seleção posterior dos artigos foi realizada de acordo com o título e *abstract*, perfazendo um total de 43 artigos.

Adicionalmente, foi também consultado um artigo referente à experiência do Hospital Pediátrico de Coimbra – Centro Hospitalar Universitário de Coimbra na terapêutica da osteogênese imperfeita com pamidronato dissódico, datado de 2005, bem como uma revisão da terapêutica da OI realizada em Outubro de 2010 pela unidade de Doenças Metabólicas e pelos serviços de Genética e Ortopedia do mesmo hospital.

1. DEFINIÇÃO DE OSTEOGÊNESE IMPERFEITA

A osteogênese imperfeita (OI) compreende um grupo clinicamente heterogêneo de distúrbios^{3-5,15} hereditários^{1,4,6-10,21} do tecido conjuntivo,^{4,6,8,11-13} caracterizado por osteopenia^{4,9,10,13-18} e suscetibilidade a fraturas^{4,5,9,10,15,19} e deformidades ósseas.^{4,15,19} A sua incidência varia entre 1:15000 a 1:20000, podendo ser superior⁴ em virtude da subestimação das formas ligeiras de OI.³

Vulgarmente conhecida por doença dos ossos frágeis,^{4,10,15,16,22} em virtude da fragilidade óssea que a caracteriza,^{1,3,4,6,7,13-15,18,20,21,28,29} apresenta um espectro clínico amplo, variando desde as formas mais graves com múltiplas fraturas *in utero*¹⁷ e morte perinatal^{5,11,17,20,21} até formas ligeiras sem fraturas¹⁷ e próximo do assintomático.^{20,21} A severidade desta patologia está intimamente relacionada com o número de fraturas e deformidades ósseas, cujo valor apresenta uma grande variabilidade: entre os diferentes tipos de OI, dentro de cada tipo de OI e até mesmo variabilidade intrafamiliar.¹⁹

A definição da OI tem sido alvo de debate contínuo na literatura.⁹ A descoberta de mutações nos genes que codificam o colagénio tipo I – COL1A1 e COL1A2^{9,21} – em associação à deteção desta proteína com características anormais na electroforese, motivaram a que, no passado, a OI fosse definida como uma colageniopatía tipo I⁹ e descrita de acordo com uma relação de causalidade que assenta em quatro características: distúrbio genético, defeito do colagénio, fragilidade óssea e fraturas frequentes.¹

À luz do conhecimento atual, sabe-se que esta entidade clínica está relacionada com defeitos primários do (pro)colagénio tipo I e alterações na sua biossíntese,^{5,9} bem como defeitos em genes implicados na formação e homeostasia óssea.

Embora a primeira descrição científica seja da autoria de Ekman em 1788,¹ o mais antigo doente com OI conhecido data de 1000 A.C..²² Vários nomes foram utilizados para descrever esta condição: *fragilitas ossium*, *osteopsathyrosis*, doença de Lobstein e doença de

Vrolik. Contudo, em 1849, Vrolik introduziu o termo que se mantém até aos dias de hoje: osteogénese imperfeita.¹

As fraturas após traumatismo mínimo são a principal característica clínica da OI.¹² Estas podem ocorrer em diferentes localizações do esqueleto, conduzindo a deformidades. Estas deformidades esqueléticas são resultado de um ciclo vicioso iniciado pela fragilidade óssea que caracteriza a OI: as fraturas frequentes resultam da fragilidade óssea e induzem a angulação dos ossos, tornando-os mais propensos a fraturas. Contudo, é importante salientar que a angulação do osso se pode verificar mesmo na ausência de fraturas.¹

Outras manifestações características, tradutoras do seu fenótipo pleiotrópico, que podem ou não estar presentes¹⁹ incluem escleróticas azuis,^{1,3,4,7,9-11,17,19,22} dentinogénese imperfeita (DI),^{1,3,4,9-11,17,19,22} perda auditiva,^{1,3,4,9,11,17,19,22} elevada lassidão dos ligamentos^{10,19,22} e pele,^{10,22} com elevada propensão para contusões, baixo tónus muscular,³ ossos wormianos visíveis nas radiografias do crânio,^{7,10,17,20} baixa estatura^{4,9-11,19-21} e escoliose.^{1,7}

2. CLASSIFICAÇÃO

No início do século XX, Looser propôs a divisão da OI em duas formas distintas, de acordo com o grau de severidade dos sintomas de apresentação: forma congénita, se o indivíduo apresenta múltiplas fraturas *in utero* ou forma tarda, se as fraturas se apresenta à nascença. Posteriormente, esta última forma foi subdividida em dois: *gravis* e *levis*. Contudo, esta divisão proposta não tinha em consideração a variabilidade clínica que caracteriza a OI.²² Assim, Sillence et al., em 1979,^{1,4,5,19,22} realizaram um estudo epidemiológico e genético em Victoria, Austrália²² e, de acordo com os seus achados, propuseram uma nova classificação para a OI.^{1,4,5,19,22}

A classificação de Sillence et al., constituída por quatro tipos de OI (OI tipo I a IV),^{1,4,5,9,10,12,14,19,22} baseou-se em critérios clínicos e radiológicos, bem como no modo de transmissão hereditária – autossômica dominante (AD) ou recessiva (AR)^{4,22} –, assumindo-se, desta forma, a heterogeneidade que caracteriza esta entidade clínica.⁴ A OI tipo I é uma forma ligeira da doença, a tipo II é letal no período perinatal, a tipo III é progressivamente deformante^{1,5,17} e, por último, a tipo IV que se caracteriza por deformidades ligeiras^{5,17} a moderadas.¹⁷

Com o intuito de refletir a evolução dos conhecimentos sobre a OI,¹¹ nomeadamente com a descoberta de casos severos ou letais sem mutações nos genes que codificam o colagénio tipo I, a expansão da classificação de Sillence et al. tornou-se necessária.⁹ Nos últimos anos, vários autores sugeriram novas classificações, inclusive que cada um dos genes causadores da OI deveria ser associado a um número na classificação. No entanto, como a classificação de Sillence et al. sempre incluiu as formas recessivas, a nosologia internacional mais recente propõe uma abordagem mais simplificada através da dissociação da classificação de Sillence et al. do gene causador.⁴

O reconhecimento da OI como uma entidade com um amplo espectro clínico conduziu ao aparecimento de novas propostas de sistemas de classificação compreensíveis.¹⁰ Contudo, é reconhecido que a OI se apresenta como um contínuo de severidade^{10,17} e nem sempre os doentes são classificados corretamente.¹⁰

Embora a classificação da OI em diferentes tipos forneça informações úteis acerca do prognóstico e conduta terapêutica,^{11,17} esta divisão não é uma tarefa fácil, já que os achados dos diferentes tipos de OI se sobrepõem.¹¹

A classificação proposta por Sillence et al. é ainda comumente utilizada na prática clínica.^{10,12,17,29} O tipo IV representa o grupo clinicamente mais heterogéneo,^{10,17,30-32} tendo surgido a partir deste novos tipos – tipo V, VI e VII – devido aos diferentes achados clínicos e

histológicos.^{10,17} Glorieux et al. descreveram o tipo V, em 2000,^{1,33} e o tipo VI em 2002. Também em 2002, Ward et al. descreveram o tipo VII.¹

A sugestão da introdução do tipo V foi consequência da descoberta de achados clínicos/radiológicos e histológicos distintos^{5,9} em doentes originalmente classificados com OI tipo IV⁹ sem mutações nos genes COL1A1 ou COL1A2.^{5,9}

A aplicação de técnicas para avaliar a histologia óssea revelou que indivíduos com manifestações clínicas semelhantes podem apresentar características distintas na sua arquitetura óssea.¹⁰ Desta forma, achados histológicos distintos na ausência de mutações nos genes COL1A1 ou COL1A2 em doentes primeiramente diagnosticados com OI tipo IV, na ausência de anomalias no colagénio tipo I na eletroforese, justificam a inclusão de um sexto tipo (OI tipo VI). Neste tipo de OI, o principal achado distintivo não é clínico, mas sim histológico.⁹

Com base nas características fenotípicas distintas – OI com rizomelia – surgiu um novo tipo de OI: a OI tipo VII.¹⁷

Sabe-se hoje que os tipos I a V seguem um padrão de hereditariedade AD, em contraste com os restantes tipos (VI e VII) que são AR.¹⁰

A classificação atual, constituída por sete tipos de OI, pode beneficiar, no futuro, quando os fundamentos patogénicos da OI foram melhor compreendidos, de uma revisão.⁴

3. ETIOPATOGENIA

Entre 1980 e 1990, a OI foi associada pela primeira vez a defeitos estruturais e/ou quantitativos do colagénio tipo I⁴ que, desde então, têm sido alvo de inúmeras pesquisas, resultando na descrição cada vez mais precisa das bases genéticas e moleculares destas anomalias.¹

A compreensão da fisiopatologia é fulcral para compreender a apresentação da OI e a variedade fenotípica que se associa a esta patologia.³⁰ Contudo, em primeiro lugar, é importante adquirir o conhecimento da estrutura normal do colagénio e do osso.²²

3.1 ESTRUTURA DO OSSO: NORMAL VS OI

O tecido ósseo normal é constituído por fibras de colagénio rodeadas por uma matriz mineralizada, a qual contém, entre outros, cálcio e fósforo na sua constituição. Estes minerais conferem resistência ao osso, enquanto as fibras de colagénio conferem flexibilidade. Os defeitos quantitativos ou qualitativos das moléculas de colagénio tipo I vão conduzir a inadequada força do esqueleto. Quando há necessidade de produção de maior quantidade de osso, particularmente durante a infância quando o corpo está em crescimento, surge um problema: o único osso que é produzido é constituído por fibras de colagénio anormais, pelo que a resistência óssea nunca irá aumentar.²²

A síntese de moléculas anormais de colagénio tipo I propícia a fragilidade óssea: a matriz óssea sintetizada de forma incorreta é mais suscetível aos processos de reparação. Os osteoclastos vão remover as fibras anormais de colagénio, reduzindo ainda mais a quantidade de osso e os osteoblastos têm dificuldade em sintetizar e transferir as moléculas para o exterior da célula. Mesmo sob condições de estimulação máxima, os osteoblastos revelam-se incapazes de sintetizar as proteínas numa taxa adequada, conduzindo a inadequada quantidade de matriz óssea e culminando em osteoporose.³

A presença de moléculas anormais vai afetar negativamente os osteoblastos, tornando-os ineficientes.²² Os osteoblastos que contêm mutações nos genes do colagénio tipo I podem apresentar um padrão de expressão anormal de outras proteínas da matriz – proteoglicanos, fibronectina, ácido hialurónico, decorina e trombospondina – e estas anomalias podem condicionar a fase mineral.

Na OI, o osso mineralizado pode ser mais duro a nível de material.^{10,17} No entanto, o tecido ósseo absorve menos energia antes de fraturar¹⁵ e fratura com maior facilidade do que o osso normal.^{10,15,17} Os danos por fadiga acumulam-se muito mais rapidamente.^{10,17}

Os defeitos no colagénio tipo I podem afetar as proteínas da matriz extracelular e prejudicar o crescimento celular, o que explica uma das características dos doentes com OI: a baixa estatura.²⁶

Tipicamente, na OI, os ossos são curtos^{15,17,30} e podem apresentar-se angulados. A nível microscópico, a arquitetura das trabéculas encontra-se normalmente alterada – trabéculas mais finas^{15,17} e em menor quantidade^{10,15,17} – e há aumento da porosidade cortical.¹⁵ A soma destes fatores, associados à reduzida espessura da cortical, contribui para que a quantidade de osso existente seja insuficiente.^{10,15,17}

A produção de osso pelos osteoblastos individualmente também se encontra reduzida, no entanto, o número de osteoblastos é superior ao normal, pelo que a taxa global de formação óssea no compartimento trabecular é amplificada. Contudo, este aumento não se traduz num ganho de massa de osso trabecular, já que a atividade da reabsorção óssea também está aumentada¹⁷ (**Figura 1**).

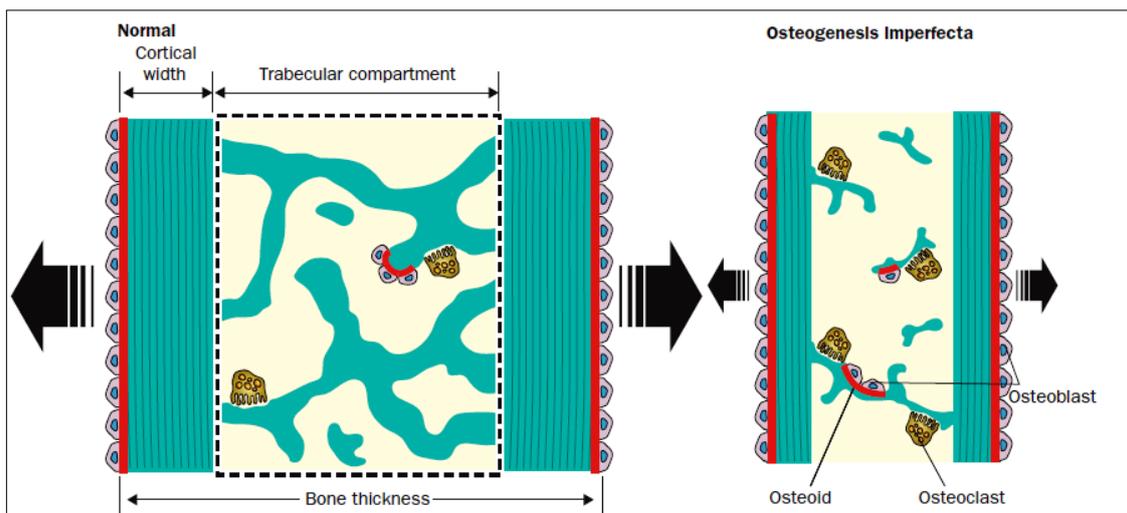


Figura 1. Anomalias histológicas ósseas na osteogénese imperfeita. O osso na osteogénese imperfeita tem uma espessura menor do que o normal, devido à formação óssea periosteal lenta. As trabéculas são em número reduzido e são anormalmente finas. Embora os osteoblastos produzam menos osso do que o normal, a taxa de formação óssea no compartimento trabecular está amplificada, resultado do número aumentado de osteoblastos. Contudo, este aumento não conduz a ganho na massa óssea trabecular, uma vez que a atividade de reabsorção óssea também se encontra aumentada. [adaptado da referência 17]

A fragilidade óssea característica da OI pode ser explicada pela soma destas anomalias.^{10,15,17,30}

Foram reconhecidos dois genes que estão envolvidos na diferenciação das células ósseas,⁵ contribuindo para a formação e homeostasia do tecido ósseo: SERPINF1 e SP7. O primeiro codifica a glicoproteína PEDF (*pigment epithelium-derived factor*),^{4,5} apresentada como reguladora positiva da osteoprotegerina (OPG) no osso. A OPG inibe a maturação dos osteoclastos através do bloqueio da proliferação e diferenciação de precursores mediados pelo ligando do recetor ativador do fator nuclear κ B (RANKL). Mutações no gene SERPINF1 que se traduzam na perda de função do PEDF podem desencadear uma diminuição da OPG⁴ e, conseqüentemente, um aumento do número de osteoclastos maduros,^{4,6} o que pode posteriormente conduzir ao aumento da reabsorção óssea.⁶ Julga-se que o PEDF possa ter um papel adicional na manutenção da homeostasia óssea, mais especificamente na regulação da mineralização osteoide.⁴

O SP7 codifica a proteína osterix, um fator de transcrição específico do osteoblasto.^{4,5} Este é expresso principalmente nos osteoblastos corticais e trabeculares. Graças ao seu papel na regulação da diferenciação dos pré-osteoblastos em osteoblastos, esta proteína demonstrou ser essencial para a formação do osso.⁴

3.2 BIOSÍNTESE DO COLAGÉNIO TIPO I

O colagénio tipo I é a proteína estrutural mais importante dos tendões, dentina, escleróticas, pele e também do osso,¹ no qual corresponde a 90% de todas as proteínas.¹⁵ É constituído por três cadeias polipeptídicas,^{1,4,10,15,22,26} cada uma com cerca de 1014 aminoácidos,^{15,21} organizadas em tripla hélice: duas cadeias procolagénio- α 1 (pro- α 1) e uma cadeia procolagénio- α 2 (pro- α 2),^{1,4,10,15,22,26} codificadas pelos genes COL1A1 e COL1A2,

respetivamente.^{1,4,10,15,22,26,29} O COL1A1 localiza-se no cromossoma 17 e o COL1A2 no cromossoma 7.¹⁴

A estrutura básica de cada uma das cadeias pro- α é a repetição ininterrupta do tripleto glicina-X-Y.^{4,15,22,26} As posições X e Y correspondem com frequência aos aminoácidos prolina e hidroxiprolina, respetivamente.^{4,22,26} A glicina é o único aminoácido suficientemente pequeno para se alojar no espaço restrito do interior da tripla hélice.^{15,21,22} Assim sendo, a correta formação da molécula de colagénio tipo I está dependente do posicionamento sistemático deste aminoácido a cada terceira posição da cadeia.^{1,10,21,22,30}

Após a síntese das três cadeias pro- α – duas cadeias pro- $\alpha 1$ e uma cadeia pro- $\alpha 2$ –, estas vão alinhar-se no retículo endoplasmático (RE) rugoso,⁴ local onde irá ocorrer o *foldings* das três cadeias no sentido da extremidade carboxil (C-terminal) para a extremidade amino (N-terminal).^{4,15,26}

Durante o *foldings*, o colagénio é alvo de várias alterações através de reações de hidroxilação e glicosilação, entre outras. A enzima prolina 4-hidroxilase é responsável pela hidroxilação de múltiplos resíduos de prolina,^{4,5} conferindo, desta forma, estabilidade térmica à tripla hélice em formação. A enzima lisina hidroxilase atua sobre alguns resíduos de lisina, fornecendo locais de ligação para as unidades de hidratos de carbono e tem um papel crucial na formação de ligações cruzadas tanto no interior da molécula como entre as várias moléculas.⁴

Os aminoácidos prolina presentes nas posições 986 (Pro986)^{4,11,15,26} e 707 (Pro707) nas cadeias $\alpha 1$ e $\alpha 2$, respetivamente, são hidrolisados parcial ou completamente por um complexo específico presente no RE: o complexo prolina 3-hidroxilação.⁴ Este complexo é composto pela prolina 3-hidroxilase 1 (P3H1), proteína da cartilagem associada (CRTAP) e ciclofilina B^{1,4,11,15,26} (CYPB),⁴ codificados respetivamente pelos genes LEPRE1, CRTAP^{1,4,11,15,26} e PPIB.^{4,15}

O processo de *foldings* é desfavorável em termos termodinâmicos pelo, para que este ocorra, são necessárias chaperonas específicas do colagénio presentes no RE que se ligam

preferencialmente à tripla hélice já enrolada, estabilizando-a.⁴ A proteína HSP47, codificada pelo gene SERPINH1,^{4,15} é uma proteína de choque térmico, independente de ATP e que atua como chaperona específica do colagénio, reconhecendo apenas as triplas hélices de colagénio corretamente enroladas. Julga-se que, possivelmente, a avaliação da integridade final da tripla hélice de procolagénio tipo I na fronteira entre o RE e o complexo de Golgi é realizada pela HSP47.⁴ Defeitos no gene SERPINH1 aceleram a sensibilidade da molécula de colagénio tipo I às proteases.¹⁵

Pensa-se que a proteína FKBP65, codificada pelo gene FKBP10 e residente no RE, é uma chaperona geral com algum grau de especificidade para o colagénio, atuando também como isomerase *cis-trans*, que catalisa a interconversão dos isómeros *cis* e *trans* nas ligações peptídicas que contêm prolina. A importância deste gene para o *folding* e tráfico do procolagénio é sugerida pela associação de dois fenómenos em doentes com defeito no FKBP10: dilatação das cisternas do RE⁴ e atraso na secreção do procolagénio tipo I,^{4,15} com consequente redução da formação extracelular de fibrilas de colagénio.¹⁵

Nos telopeptídeos de colagénio – telopeptídeos carboxiterminal e aminoterminal –, sob ação da telopeptídeo lisil hidroxilase, codificada pelo gene PLOD2, ocorre hidroxilação das lisinas, o que vai possibilitar a normal formação de ligações cruzadas no colagénio na matriz extracelular.⁴ De seguida, as moléculas de procolagénio são transportadas para o complexo de Golgi e, a partir deste, até à membrana plasmática incorporados em vesículas. Por endocitose, as moléculas de procolagénio vão dirigir-se para a matriz extracelular, onde os pro-peptídeos presentes em cada uma das duas extremidades das cadeias pro- α são clivados por proteases específicas,^{4,15} originando moléculas maduras de colagénio tipo I. O gene BMP1/mTLD (*bone morphogenetic protein 1/Tolloid-like*) codifica a protease responsável pela clivagem do pro-peptídeo carboxiterminal do procolagénio I.⁴ Após a formação das moléculas maduras de colagénio tipo I, estas vão agregar-se para dar origem a fibrilas de colagénio^{4,15} que, por sua vez, vão reunir-se para formar fibras de colagénio tipo I. A estrutura fibrilar é reforçada pela

presença de ligações covalentes entre as moléculas maduras de colagénio tipo I, catalisadas pela enzima lisina oxidase⁴ (**Figura 2**).

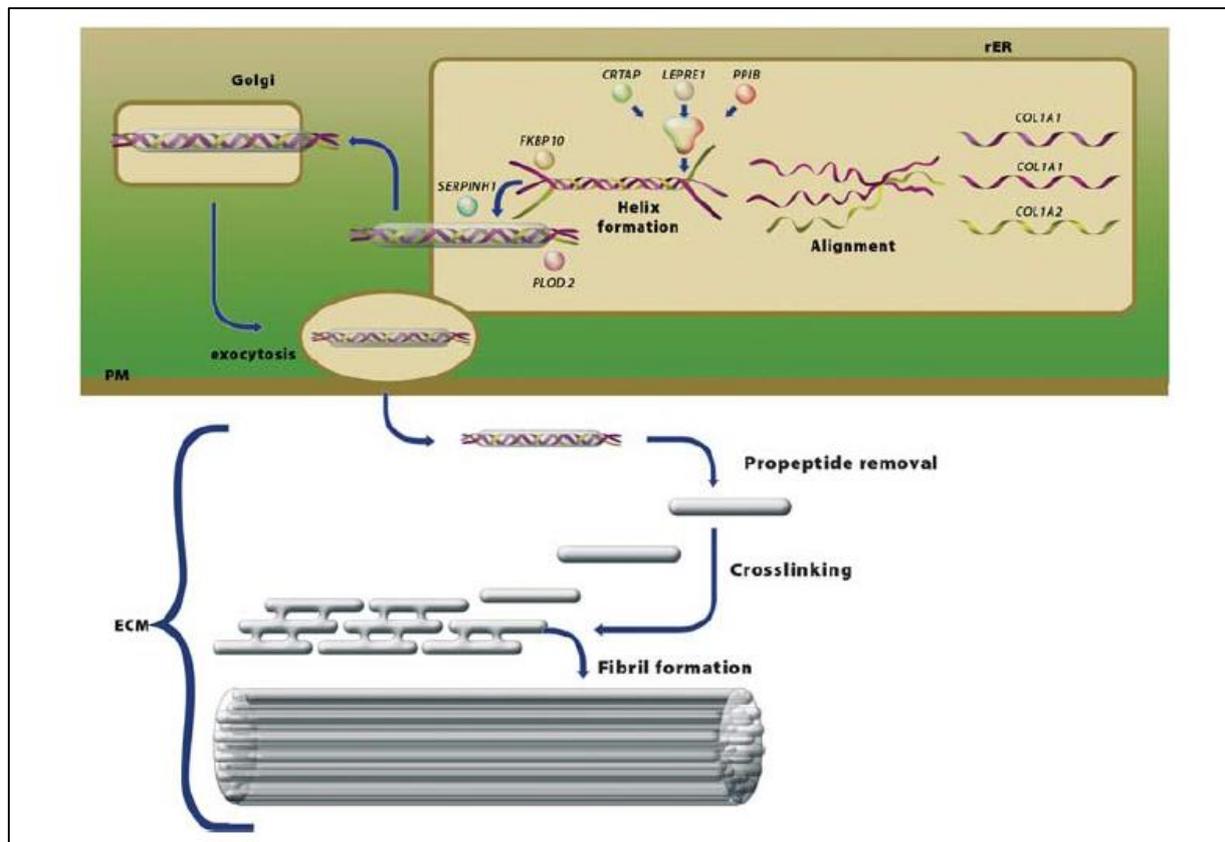


Figura 2: Etapas críticas na biossíntese do colagénio tipo I e indicação dos genes envolvidos na OI conhecidos. O colagénio tipo I é sintetizado no retículo endoplasmático rugoso (rER) como procolagénio tipo I, contendo os pro-peptídeos C- e N- terminais. No rER, as duas cadeias $\alpha 1$ de colagénio codificadas pelo COL1A1 e a cadeia $\alpha 2$ codificada pelo COL1A2 formadas predominantemente por tripletos glicina-X-Y, vão alinhar-se e o *folding* vai ocorrer na direção C-terminal para N-terminal, para formar a tripla hélice. Durante o *folding*, o colagénio é modificado por, entre outras, enzimas que fazem a hidroxilação dos resíduos de lisina e prolina e a glicosilação dos resíduos de hidroxilisina. Este processo é denominado modificação pós-translacional e termina quando o enrolamento da tripla hélice está completo. O complexo CRTAP/P3H1/CyPB codificado pelos genes CRTAP, LEPRE1 e PPIB é responsável pela 3-hidroxilação da P986 (prolina na posição 986), mas também atua como isomerase *cis-trans* e como chaperona molecular. FKBP65 codificada pelo FKBP10 também atua como chaperona molecular para o procolagénio tipo I. A proteína codificada pelo PLOD2 hidroxila, ao nível do rER, as lisinas presentes nos telopeptídeos. Pensa-se que a HSP47, codificada pelo SERPINH1, mantém a estabilidade da tripla hélice. Após o *folding*, as moléculas de procolagénio são transportadas através do complexo de Golgi e membrana plasmática (PM) para a matriz extracelular (ECM) onde ocorre a clivagem dos pro-peptídeos nas regiões N- e C-terminal e as moléculas de colagénio se agregam para formar fibrilas. [adaptado da referência 5].

3.3 ALTERAÇÕES NA BIOSÍNTESE DO COLAGÉNIO TIPO I

Em aproximadamente 90% dos indivíduos com OI, as mutações nos genes COL1A1 e COL1A2 são responsáveis por esta patologia,^{4,13,15,22} podendo distinguir-se duas classes gerais de mutações, de acordo com o resultado final: defeito quantitativo ou qualitativo da síntese de

colagénio tipo I.^{3,7,21,22,28} As mutações nestes genes são tipicamente responsáveis pelas formas clássicas de transmissão AD definidas por Silence: OI tipo I a IV, inclusive.^{15,32}

Julga-se que, em cerca de 2 a 5% dos restantes 10% dos indivíduos com diagnóstico clínico de OI moderada a letal, o padrão de transmissão é AR.⁴

A forma mais ligeira de OI – OI tipo I – é resultado de um defeito quantitativo,^{1,32} traduzido pela diminuição para metade da quantidade de colagénio tipo I que é sintetizado. Este defeito deve-se geralmente à presença de um alelo nulo do gene COL1A1^{5,15,21,24,26,34} – haploinsuficiência^{2,20,21} – resultado de um processo específico: mutação *nonsense*,³² isto é, mutação que codifica um codão *stop* prematuro.^{17,32} Nestas circunstâncias, os produtos da transcrição serão proteínas truncadas por paragem prematura da tradução.¹⁵ Estas proteínas são posteriormente degradadas no interior da célula através de um processo designado *nonsense-mediated decay*.^{10,15,17,21,26,30} Este processo de degradação garante que apenas as cadeias de pro- α 1 normais, ou seja, codificadas pelo outro alelo COL1A1, serão secretadas, sendo a totalidade de colagénio tipo I sintetizado 50% da quantidade normal.^{5,20,24,26}

Numa pequena fração de indivíduos com diagnóstico de OI tipo I, o defeito quantitativo do colagénio tipo I resulta de substituições do aminoácido glicina por aminoácidos pequenos (cisteína, alanina e serina) próximo da região N-terminal das cadeias codificadas tanto pelo gene COL1A1 como COL1A2.⁵

Em contraste, os tipos de OI II, III e IV ocorrem devido a anomalias estruturais das moléculas de procolagénio tipo I, que vão dar origem a moléculas de colagénio tipo I com uma estrutura tridimensional alterada,^{15,26} sendo constituído por uma mistura de moléculas normais e anormais^{10,17} – defeito qualitativo.^{1,22} Estas anomalias são causadas mais frequentemente por mutações pontuais que afetam os vários aminoácidos glicina em qualquer uma das cadeias pro- α 1 ou pro- α 2, resultando na substituição por outro aminoácido.^{5,17,20,21,26} Foram analisadas pelo consórcio de mutações da OI um total de 832 mutações nas cadeias α 1 e α 2 do colagénio tipo I.³⁵

O fenótipo resultante vai depender de qual das cadeias é afetada, da posição da tripla hélice em que ocorreu a substituição^{10,17,20,21,30} e qual o aminoácido que substituiu a glicina.^{10,17,20,21} As mutações do COL1A1 estão mais comumente associadas à letalidade do que as mutações do COL1A2,^{15,26} em que 80% não são letais.¹⁵ As substituições que ocorrem na região C-terminal são mais severas do que as da região N-terminal, uma vez que o *folding* ocorre na direção de C-terminal para N-terminal. Quando a glicina é substituída por um aminoácido carregado (ex.: glutamato ou aspartato) ou um aminoácido de cadeia ramificada (ex.: valina), o fenótipo associado é mais severo.²⁶

As alterações na normal sequência das cadeias de procolagénio vão condicionar o atraso no *folding* da tripla hélice,⁴ possibilitando que ocorram sobremodificações pós-translacionais.^{4,5}

Os tipos de OI V a VII embora apresentem um fenótipo semelhante aos tipos I, III e IV, não resultam de mutações causadas nos genes COL1A1 ou COL1A2 e exibem algumas características que os tornam distintos.^{18,20}

Nos últimos anos, foram identificados defeitos em genes que codificam vários intervenientes no processo de biossíntese do colagénio tipo I como causas de várias formas de OI com transmissão AR. Em 2012, Rohrbach & Giunta, caracterizaram oito diferentes genes: CRTAP, LEPRE1, PPIB, SP7/OSX, SERPINH1, FKBP10, SERPINF1 e BMP1/mTLD.⁴

Uma lista de várias mutações implicadas na OI, com transmissão AR ou AD é atualizada por R. Dalgliesh (*University of Leicester*) e pode ser encontrada na *Human Collagen Mutation Database* (<http://www.le.ac.uk/depts/ge/collagen/collagen.html>).³⁵ Esta base de dados (accedida a 10 de Março de 2014) acrescenta seis genes aos já enunciados anteriormente: PLOD2, CREB3L1 (*cAMP responsive elemento binding protein 3-like 1*), IFTM5 (*interferon induced transmembrane protein 5*), PLS3 (*plastin 3*), TMEM38B (*transmembrane protein 38B*) e WNT1 (*wingless-type MMTV integration site family, member 1*).

Apesar da intensa pesquisa a que se tem assistido nas últimas décadas, não foi ainda possível encontrar uma correlação clara entre o genótipo e o fenótipo na OI.³³

4. MANIFESTAÇÕES DA OSTEOGÉNESE IMPERFEITA

4.1 APRESENTAÇÃO GERAL

Uma história clínica detalhada é um elemento crucial para o diagnóstico de qualquer patologia, incluindo a OI. Em associação, o exame físico, dando maior ênfase aos possíveis sinais presentes nos distúrbios do tecido conjuntivo e a avaliação radiológica de todo o esqueleto, ajudam a formular o diagnóstico correto.¹¹

O diagnóstico pode ser fácil quando há uma história familiar positiva e várias características típicas, contudo, não é incomum que alguns indivíduos só sejam identificados na idade adulta, quando os seus filhos afetados apresentam fraturas.

Quando as crianças se tornam mais ativas, a suscetibilidade a fraturas, particularmente dos ossos longos, é maior. Outro período de elevada vulnerabilidade é durante a fase de rápido crescimento na puberdade. Em contraste, na idade adulta, a tendência a fraturas é menor, devido ao facto do esqueleto já ser maduro e não se encontrarem sob o efeito da instabilidade do crescimento. No entanto, é importante ter em consideração que os doentes podem ter dor óssea crónica e limitação severa da mobilidade, consequências das deformações decorrentes de fraturas anteriores.³⁰

Existem outros achados comuns na OI que podem não estar presentes em todos os indivíduos, mas que constituem um importante aliado para o correto diagnóstico desta patologia, nomeadamente escleróticas azuis,^{1,3,4,7,9-11,17,19,22} DI,^{1,3,4,9-11,17,19,22} perda auditiva,^{1,3,4,9,11,17,19,22} elevada lassidão dos ligamentos^{10,19,22} e pele,^{10,22} com elevada propensão para contusões, baixo tónus muscular,³ ossos wormianos visíveis nas radiografias do crânio,^{7,10,17,20} baixa estatura^{4,9-11,19-21} e escoliose.^{1,7}

A manifestação extra-esquelética melhor conhecida é a presença de escleróticas azuis, as quais são translúcidas, sendo a cor azul causada pela coróide subjacente e pelos seus vasos sanguíneos.¹ Embora seja um sinal altamente sugestivo de OI, colocando o médico em alerta

para a possibilidade de existir um defeito subjacente do colagénio,¹¹ não é um achado patognomónico.¹⁰ É importante ter em consideração a marcada variabilidade que lhe está associada, bem como o risco de avaliação subjetiva.¹¹

A DI é outro dos achados característicos da OI, estando presente em até 80% dos indivíduos com transmissão AD,⁴ sendo clinicamente mais evidente, na maioria dos casos, na dentição primária do que na permanente.^{1,11} Consiste numa aplasia ou hipoplasia da dentina, um dos componentes do dente, resultado da incorporação de colagénio tipo I anormal²² e caracteriza-se por dentes translúcidos^{11,22} e quebradiços,^{1,11,22} cuja coloração pode variar desde cinzento²² a amarelo-acastanhado,^{1,22} apresentando maior propensão para formar cavidades.¹ A erupção dentária, nos indivíduos com OI, ocorre mais cedo do que nas populações controlo com a mesma idade.¹¹

A perda auditiva é um achado característico em alguns indivíduos com OI de transmissão AD, não tendo sido, até à data, relatada em nenhum indivíduo com OI de transmissão AR. No entanto, continua ainda por esclarecer se eventualmente ocorrerá também neste último grupo de indivíduos, mas num estágio tardio da doença.⁴

Cerca de metade dos doentes com 50 anos de idade apresentam perda auditiva e uma percentagem superior de adultos com OI têm claramente alterações nas avaliações audiométricas.¹⁰ É uma manifestação que tipicamente ocorre após a puberdade, contudo pode ter início na infância em cerca de 7% das crianças afetadas entre os 5 e os 9 anos de idade.¹¹

A perda auditiva de condução na idade adulta cuja causa parece ser a formação anormal dos ossículos bem como a reabsorção avascular fibrótica na matriz óssea dos ossículos³² ou pode ser resultado de fraturas dos ossículos do ouvido médio.¹¹ É tipicamente progressiva¹¹ e associa-se, com o avançar da idade, a perda auditiva neurosensorial.^{4,10,11} A terapêutica com bifosfonatos, largamente utilizada nos doentes com OI, não tem demonstrado eficácia no tratamento da perda auditiva.¹¹

O doente com OI apresenta pele fina, sendo suscetível a hemorragias subcutâneas.^{1,11} O teste Rumpel-Leede, que permite avaliar a fragilidade capilar, é positivo nos doentes com OI.¹

A baixa estatura é uma característica transversal aos diferentes tipos de OI, inclusive nas formas mais ligeiras em que a estatura pode ser normal ou ligeiramente inferior à estatura alvo de acordo com a altura dos pais. Contudo, nas formas mais severas da doença, o crescimento longitudinal diminui no final do primeiro ano de vida e a velocidade de crescimento é claramente mais lenta do que na população em geral.¹¹

Os ossos wormianos, designados por Ole Worm, um anatomista do século XVII, são ossos cranianos acessórios rodeados por linha de sutura e podem encontrar-se em muitos indivíduos com OI num número anormalmente elevado (**Figura 3**). Os ossos wormianos podem ser frequentemente encontrados nas radiografias do crânio em indivíduos que não apresentam nenhum distúrbio esquelético, sendo que 99% dos indivíduos saudáveis têm menos do que dez ossos wormianos. Assim sendo, a sua presença é considerada um achado característico de OI quando em número significativo, isto é, quando, na radiografia do crânio, são visíveis pelo menos dez ossos wormianos. Contudo, este achado em número significativo não é exclusivo da OI, podendo ser observado em outras patologias, como a hipofosfatase e o hipotiroidismo.

A presença de um número significativo de ossos wormianos está fortemente correlacionada com indicadores de severidade da doença: tipo de OI, estatura, peso, densidade óssea e história de tratamento com BFs. Assim, é mais frequente em doentes com formas mais severas. Contudo, ¼ dos doentes com mutações de haploinsuficiência do COL1A1 também apresentam.

Embora mesmo em número significativo não sejam um achado específico da OI, constituem um importante aliado na confirmação diagnóstica de OI e na diferenciação de lesões não acidentais.²⁰

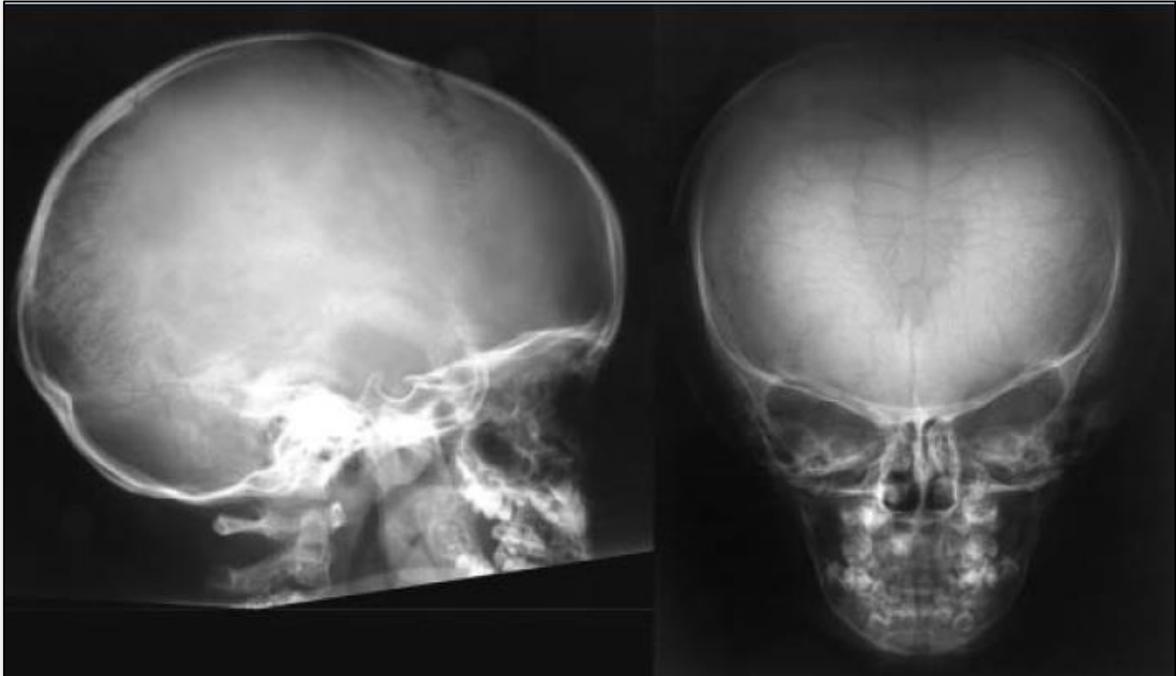


Figura 3: Múltiplos ossos wormianos. À esquerda, radiografia de perfil do crânio de uma doente de 4 anos de idade com OI tipo IV. À direita, radiografia ântero-posterior do crânio num doente com 3 anos de idade com OI tipo III. Em ambas as imagens estão presentes um número significativo de ossos wormianos. [adaptado da referência 20 com permissão]

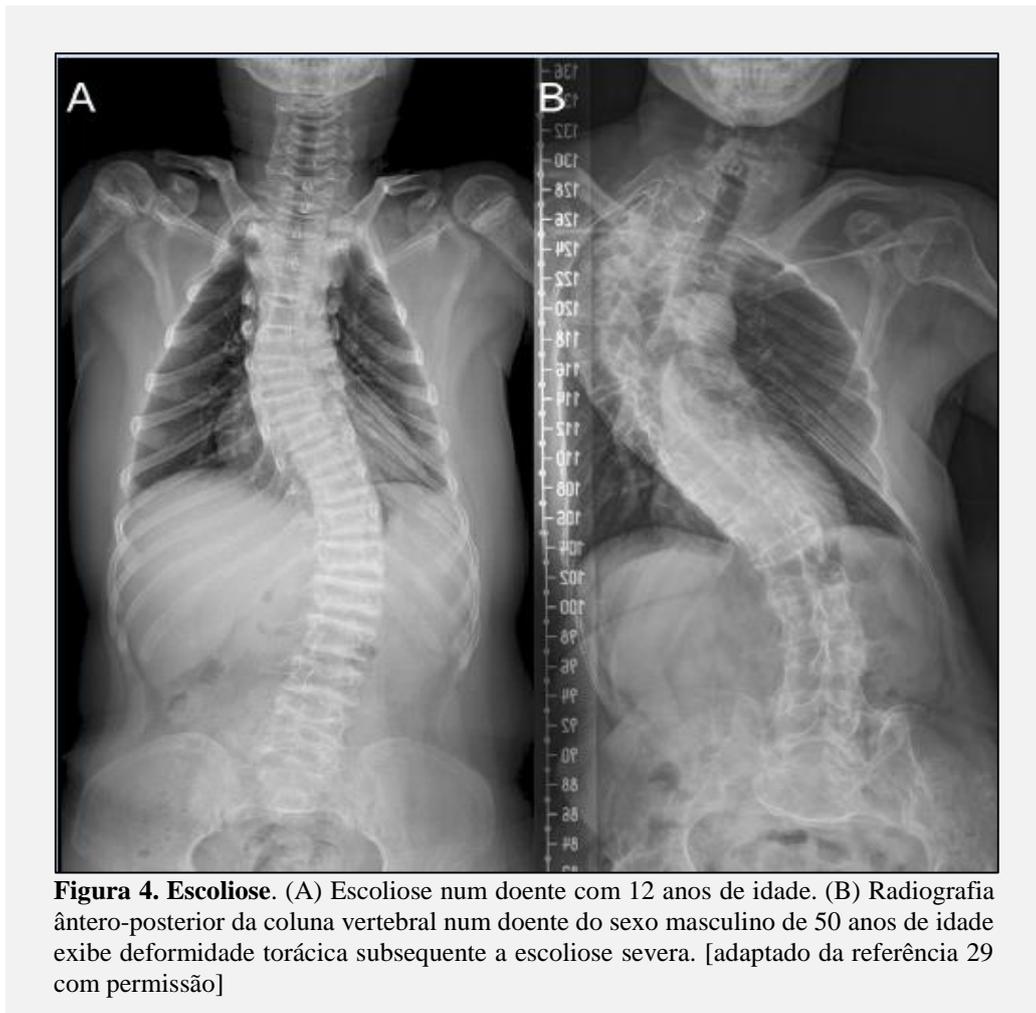
À exceção do desenvolvimento da motricidade grosseira e fina, que se encontra muitas vezes atrasado nas formas severas da OI, o desenvolvimento cognitivo não se encontra afetado.⁴ O atraso que se verifica no desenvolvimento está associado a hipermobilidade articular significativa e tipos de OI deformantes.

A escoliose (**Figura 4**) e as lesões da parede torácica, em associação com a compressão vertebral podem contribuir para a doença pulmonar restritiva, a qual pode progredir para hipertensão pulmonar e, conseqüentemente *cor pulmonale*, tornando-se necessário a oxigenoterapia.

Outra complicação que pode ser observada nos indivíduos com OI mais severamente afetados é a coxa vara. A coxa vara, definida pelo ângulo entre o colo femoral e o corpo femoral inferior a 110°, está presente em aproximadamente 10% dos doentes com OI. Por vezes, alguns indivíduos podem ter o ângulo dentro dos valores normais, mas apresentar curvatura no terço

proximal da diáfise femoral e mimetizar coxa vara. A dificuldade na marcha é evidenciada pelo sinal de Trendelenburg.¹

Os doseamentos de vitamina D, cálcio, fósforo e fosfatase alcalina (FA) séricos revelam tipicamente concentrações normais. Contudo, em resposta a fraturas, os níveis da FA estão frequentemente elevados e raramente se encontram diminuídos na OI.¹¹



4.2 SETE DIFERENTES TIPOS DE OSTEOGÊNESE IMPERFEITA

4.2.1 OI TIPO I

A OI tipo I é a forma mais comum^{4,10,11,32} e mais ligeira da doença,^{10,15,24,32,35} sendo o fenótipo caracteristicamente compatível com fragilidade óssea ligeira.³⁴ É comumente designada de não deformante^{9,10,13,17} embora possam surgir deformidades na sequência de

fraturas e uma pequena proporção de crianças possa apresentar, à nascença, angulação femoral.¹¹

Os indivíduos apresentam estatura normal^{11,13,15,17,20-22,24} ou ligeiramente inferior,^{13,15,17,20-22,24} sendo frequentemente mais baixos do que o previsto de acordo com a altura dos progenitores.¹¹ Tipicamente, os doentes com OI tipo I têm escleróticas azuis.^{1,5,10,11,13,15,17,24,30,32} A DI, contrariamente ao descrito por alguns autores,^{4,13,17} pode estar presente em alguns casos,^{15,34} embora seja rara,^{11,22} predispondo ao desgaste prematuro dos dentes com consequentes implicações estéticas e interferência com a mastigação.¹¹

Os doentes com OI tipo I raramente apresentam fraturas à nascença.¹⁰ Estas têm início mais frequentemente com a deambulação e quedas subsequentes durante o crescimento,^{10,11} ocorrendo após traumatismo mínimo. A OI tipo I é,



Figura 5. Fraturas por compressão vertebral. Fraturas por compressão vertebral em doentes com OI tipo I. [adaptado da referência 30 com permissão]

normalmente, clinicamente aparente desde cedo na infância, assistindo-se, durante a infância,³⁴ a um número de fraturas aumentado, que pode ir desde apenas a algumas a várias por ano,¹¹ com diminuição da sua frequência após a puberdade.^{10,11,34} Geralmente, a frequência de fraturas aumenta novamente nas mulheres após a menopausa^{13,30} e nos homens após a 5ª década de vida, constituindo mais de 25% das fraturas que ocorrem ao longo de toda a vida destes doentes. As fraturas podem localizar-se em qualquer região do esqueleto e, após conduta ortopédica adequada, curam geralmente sem resultar em deformidades.¹³ No entanto, estes indivíduos têm

um risco particular de fraturas vertebrais por compressão^{15,30} (**Figura 5**), as quais ocorrem mais comumente durante os períodos de rápido crescimento. Assim sendo, estes doentes necessitam de uma monitorização mais intensiva especialmente durante a puberdade.³⁰ Estas típicas fraturas vertebrais podem conduzir a escoliose^{10,17,30} ligeira^{15,24} e os doentes podem ter queixas álgicas ou ser assintomáticos.⁷

Na faixa etária dos 50 anos, cerca de metade dos doentes¹⁵ apresenta perda auditiva.^{11,15,22,32,34} Esta inicia-se tipicamente com uma disfunção de condução e com o avançar da idade, assiste-se a uma disfunção neurosensorial que vai associar-se à perda de condução pré-existente.¹¹

A observação histológica do tecido ósseo revela lamelas mais finas do que o normal, mas o padrão de distribuição lamelar é regular¹⁷ (**Figura 6**).

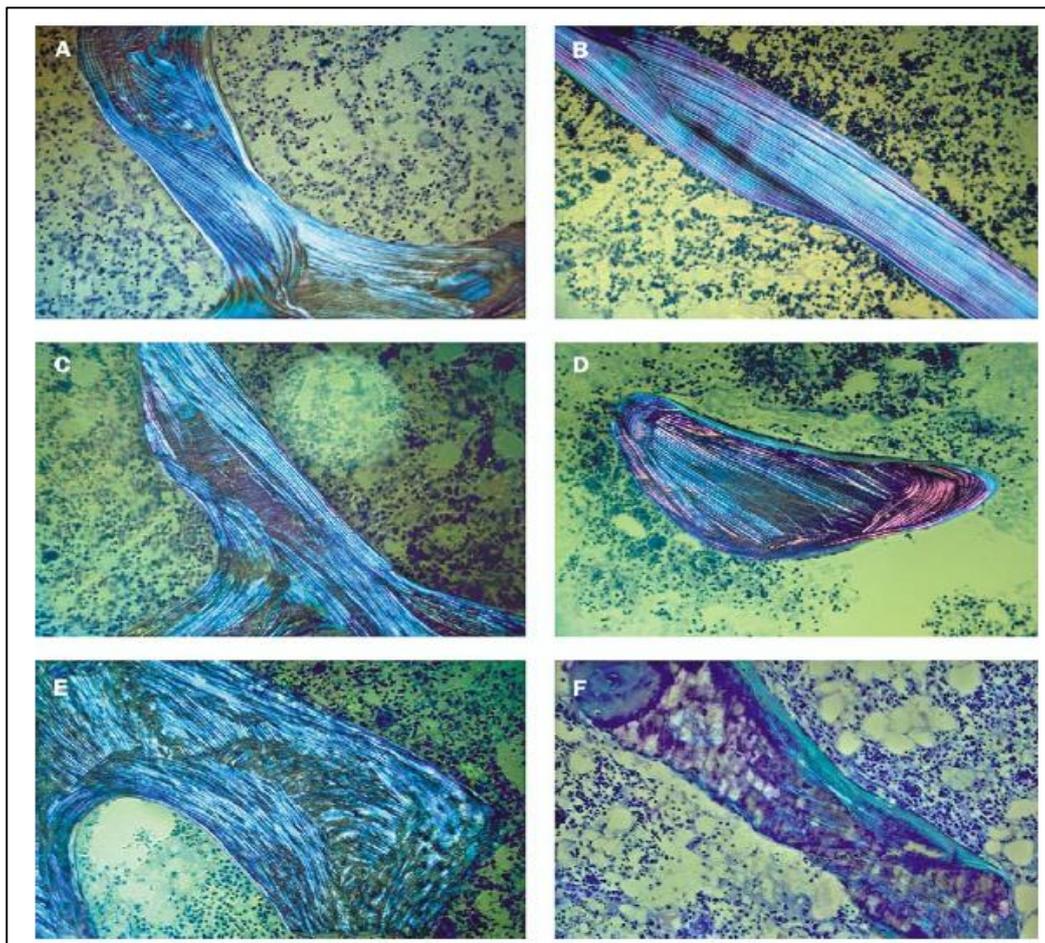


Figura 6. Padrão de lamelação óssea visualizado sob luz polarizada. (A) Controlo saudável. (B) OI tipo I; as lamelas são mais finas do que o normal, mas o padrão de distribuição lamelar é normal. (C) OI tipo III; o padrão de lamelação é levemente irregular. (D) OI tipo IV; o padrão é semelhante ao do tipo III. (E) OI tipo V; padrão tipo malha/rede. (F) OI tipo VI; padrão em escama de peixe. [adaptado da referência 17 com permissão]

4.2.2 OI TIPO II

A OI tipo II é a forma mais severa da doença,¹⁰ resultando geralmente em morte no período neonatal.^{1,5,9,11,15,17,19,21,35}

Os indivíduos com OI tipo II apresentam anomalias características que são evidentes na

ecografia pré-natal e ao

nascimento.¹¹ Estes doentes

exibem múltiplas fraturas

intrauterinas^{10,22,30,32} e à

nascença^{15,17,22,30} (**Figura 7**) em

diferentes localizações – costelas e

ossos longos^{10,13,17,22,32} – e

deformidades severas do

esqueleto.^{4,10,13,15,17,22,30} Tanto o

peso como o comprimento são

considerados pequenos para a

idade gestacional.¹¹ As

extremidades são largas,^{11,15}

anguladas^{11,13,15} e curtas^{11,15,22,32} e a

anca encontra-se



Figura 7. OI tipo II. Criança com 3 dias de vida, sexo masculino, com múltiplas fraturas à nascença. Não sobreviveu ao período neonatal. [Cedida pela Dra. Paula Garcia – Hospital Pediátrico de Coimbra – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra]

caracteristicamente fixa em flexão e abdução, denominando-se pernas de rã.¹¹

As costelas são finas e apresentam calos^{11,22} passíveis de ser palpados.¹¹ São, por isso, designadas de costelas em forma de pérolas.^{22,35}

O crânio, desproporcionalmente grande^{11,32} em comparação com o resto do corpo,¹¹ é mole à palpação^{11,32} em consequência da pobre mineralização^{11,15,22} e é frequentemente descrito

como sendo semelhante a uma bola de pingue-pongue.¹¹ As radiografias do crânio revelam densidade reduzida dos ossos.^{10,13,17,32}

As escleróticas são caracteristicamente azuis escuras^{4,11,13,22,32} ou cinzentas,^{13,22,32} contudo podem ser normais.¹³ A DI pode ser um dos achados deste tipo de OI.²²

As radiografias demonstram osteopenia e a presença de ossos longos com diversas fraturas que se encontram em diferentes estádios de cura.¹¹

O estudo histológico dos ossos dos doentes com OI tipo II demonstra marcada redução da espessura da cortical óssea e da quantidade de ossos trabecular.¹⁰

4.2.3 OI TIPO III

A OI tipo III, designada severamente deformante^{9,17,22} ou progressivamente deformante,^{1,5,11} constitui a forma mais severa da doença compatível com a vida após o período neonatal.^{9,10,13,15,17,32} O diagnóstico é facilmente aparente à nascença.¹¹ É caracterizada por deformidades esqueléticas^{10,22}

(**Figura 8**) moderadas a severas^{4,13,22,25} e progressivas após o nascimento.^{10,22} No entanto, é frequente apresentarem múltiplas deformidades dos ossos longos e diversas fraturas à nascença.¹³ As fraturas podem, portanto, ter início *in utero*^{10,15} e/ou ocorrer durante o período neonatal^{11,15} na sequência da manipulação normal da criança.¹¹ São muito comuns durante a fase de crescimento e, mesmo na idade



Figura 8. Deformidades ósseas. Angulação numa criança com OI tipo III: no rádio (a) e na tíbia (b). [adaptado da referência 30 com permissão]

adulta, a frequência de fraturas mantém-se elevada.¹⁰ Os indivíduos afetados podem contabilizar um total de 200 fraturas ao longo da vida,¹¹ incluindo fraturas vertebrais por compressão.¹⁵ As deformidades progridem mesmo na ausência de fraturas: a partir de forças mecânicas exercidas pelo músculo/tendão ou através de angulação de fraturas prévias. Estas deformidades podem condicionar angulações entre 70 a 90° em ossos longos.

Uma das características comuns nestes doentes, para além do tórax em barril¹¹ é a presença de escoliose^{10,11,13,17,22,26,32,35} severa,^{13,17,22,32,35} cujo ângulo de curvatura é superior a 30° em todos os doentes com OI tipo III.³²

A coxa vara tem uma incidência particularmente aumentada nos indivíduos com OI tipo III, em comparação com a incidência global na OI: 55% e 10%, respetivamente.

A maioria dos indivíduos afetados é incapaz de deambular sem apoio¹¹ e mais de 50%³⁰ necessitam de utilizar cadeira de rodas para se deslocarem.^{11,30,35}

Em consequência da severa fragilidade óssea que define estes indivíduos, com o desenvolvimento de deformidades dos membros e da coluna vertebral^{17,30} – escoliose^{10,11,17,22,26,29,32,35} e platispondilia²² – podem surgir problemas respiratórios,^{17,30} identificados como causa de morte neste grupo de doentes.^{10,17,30} O número e a severidade das fraturas das costelas podem conduzir, embora seja raro, à morte por insuficiência respiratória nas primeiras semanas ou meses de vida.

A velocidade de crescimento nestes doentes é lenta,¹¹ apresentando caracteristicamente muito baixa estatura,^{10,11,17,21,22,25,26,30,32} com membros curtos e angulados e tronco pequeno,^{15,32} com alguns indivíduos a atingirem uma estatura final em adulto que pode, segundo Basel & Steiner, ser inferior a 100 cm¹¹ ou, de acordo com Cheung & Glorieux, variar entre 90 a 120 cm.³⁰ Se não tratados, estes indivíduos param de crescer por volta dos 8 anos de idade.³⁶

A cor das escleróticas é variável,^{11,22,32} sendo frequentemente azul^{4,11,15,19,22,30} ou cinzenta.^{4,11,13,15,17,25,30} As escleróticas podem ser azuis na infância¹¹ e, com o avançar da idade, tornarem-se mais claras.^{11,22} A DI está comumente¹⁰ presente,^{4,11,13,15,17,19,22,25,30,35} mas não

afeta todos os indivíduos.^{11,22} A face destes indivíduos pode ter forma triangular^{13,15,17,19,22,25,30,32} ou ter uma aparência normal¹¹ e alguns podem ter prognatismo¹⁹ e ter macrocefalia relativa.^{11,32} Num estudo retrospectivo que incluiu 76 doentes com OI, 13% apresentavam macrocefalia, sendo mais frequente nos indivíduos diagnosticados com OI tipo III.³²

A perda auditiva é frequente^{4,22} e tem geralmente início na adolescência.

As radiografias revelam osteopenia, múltiplas fraturas, deformidades dos ossos longos e costelas finas.¹¹

Na avaliação histológica, é possível observar um padrão de lamelação levemente irregular.¹⁷

Na prática clínica, observa-se uma considerável heterogeneidade neste grupo de indivíduos, sendo a distinção entre as formas ligeiras de OI tipo III e OI tipo IV baseada na capacidade para deambular de forma independente.¹¹

4.2.4 OI TIPO IV

A OI tipo IV constitui o grupo clinicamente mais heterogêneo,^{10,17,30,32} cuja severidade do fenótipo pode variar de moderado a tão ligeira que pode revelar-se difícil fazer o seu diagnóstico.¹¹ É moderadamente deformante^{9,13,15,35} e varia desde a capacidade dos doentes se mobilizarem de forma autónoma até à completa dependência da cadeira de rodas para o fazerem.³⁰

Caracteriza-se por deformidades ósseas ligeiras a moderadas^{4,9,17,22} e estatura moderadamente baixa,^{13,15,17,22,32} podendo variar de forma marcada dentro da mesma família.¹¹ Fémur e úmero curtos e angulados podem estar presentes,³² bem como a escoliose,^{13,17,22,25,32,35} cuja severidade varia desde ligeira a moderada.^{13,17,22,32,35}

As escleróticas podem ter coloração azul, tornando-se mais claras com o avançar da idade.³⁵ Contudo, em oposição, alguns autores defendem que as escleróticas, neste grupo de doentes, são normais ou acinzentadas.^{4,13,15,17,22,25,32} A DI, embora ligeira,¹¹ pode estar presente^{4,13,15,17,25,32,35} e é comum.^{11,22}

A perda auditiva ocorre na idade adulta¹¹ e está presente em 42% dos doentes.⁴

É de classificação difícil, englobando os indivíduos que não se enquadram nos critérios dos três tipos anteriormente descritos.¹⁷ Não apresentam o fenótipo clássico dos tipos I ou III, mas variam entre eles³⁰ (**Figura 9**).



A partir deste grupo foram identificadas três novos grupos – OI tipos V, VI e VII – com base em achados clínicos e histológicos distintos.¹⁷

4.2.5 OI TIPO V

A OI tipo V, descrita pela primeira vez em 2000,^{1,33} apresenta achados clínicos, radiológicos e histológicos únicos³³ e representa cerca de 4 a 5% dos doentes com OI vistos no hospital.³⁰ É um tipo de OI moderadamente deformante,^{10,13,15,17,22,33} caracterizado por

fragilidade óssea moderada a severa^{10,17,30} e estatura ligeira^{13,17,22} a moderadamente baixa.^{13,15,17,22} As escleróticas são tipicamente normais,^{15,17,22,33} e os doentes não apresentam DI,^{1,13,15,17,22,26,29,30,33} nem perda auditiva.²²

Os critérios radiológicos de diagnóstico são definidos por uma tríade:³³ (i) calo hipertrófico^{10,11,13,15,17,22,29,30,33} nos locais de fratura, após cirurgia^{10,15,17,33} ou espontaneamente, (ii) bandas hiperdensas^{1,10,26,29,33} adjacentes às placas de crescimento^{1,10,26,33} e (iii) calcificação da membrana interóssea radioulnar^{1,10,11,13,15,17,22,26,29,30,33,37} (**Figura 10**). Estas alterações não são congénitas e podem não ser encontradas em todos os doentes com OI tipo V.¹¹



Figura 10. Calcificação da membrana interóssea radioulnar. Doente do sexo masculino, 50 anos de idade, com obliteração do espaço interósseo do antebraço pela membrana ossificada. (A): Radiografia ântero-posterior do antebraço esquerdo demonstra membrana interóssea calcificada. (B): A reconstrução tridimensional do antebraço com tomografia computadorizada demonstra uma ponte óssea no espaço interósseo e fusão do eixo do rádio e da ulna. (C): Tomografia axial computadorizada demonstra ossificação da membrana interóssea com ponte óssea (seta) entre o rádio (R) e a ulna (U). [adaptado da referência 29 com permissão]

A calcificação da membrana interóssea do antebraço, cuja extensão é variável, é um achado constante³³ e parece ser um achado patognomónico da OI tipo V,³⁷ podendo limitar de

forma severa os movimentos de pronação e supinação^{10,26,29,30} e condicionar luxação secundária da cabeça do rádio.^{10,11,13,17,22,26,29,30,33,37}

A luxação/subluxação da cabeça do rádio (**Figura 11**), embora possa ocorrer nos outros tipos de OI em até 29% dos doentes, é significativamente mais elevada na OI tipo V, atingindo cerca de 86% dos indivíduos.³³

A caixa torácica apresenta forma piramidal, em consequência da angulação para baixo das costelas posteriores a partir da junção costovertebral.²⁹

Na literatura é descrito que, embora nem todos os doentes com diagnóstico de OI tipo V apresentem calo hipertrófico, todos os doentes em que esta característica é encontrada, num contexto apropriado, têm OI tipo V.³³ É um achado frequente,^{10,11} sendo os ossos longos os mais afetados,³³ especialmente o fêmur.²⁹ Estas lesões, formadas durante a fase de crescimento nos locais de rápida deposição perióstica, podem

ser largas,³³ e mimetizar um osteossarcoma, sendo por vezes, necessário recorrer a exames complementares de diagnóstico – ressonância magnética nuclear ou tomografia axial computadorizada – para esclarecer o diagnóstico.^{10,33} É uma condição limitante para o doente, estando o seu curso natural associado à diminuição progressiva de altura ao longo de tempo.

Num estudo realizado em 2013, por Kim et al., onde foram avaliados 16 doentes com OI tipo V, foram descobertos novos achados clínicos, nomeadamente elevada incidência de



ausência congênita de dentição permanente, erupção ectópica e dentes molares com raízes pequenas. Paralelamente, foram também observadas novas anomalias radiológicas: protuberância exosteal e espessamento cortical ao longo da margem interóssea da ulna, o qual é um dos achados mais precoces, podendo ser observado aos 4 meses de idade. Outra característica radiográfica observada foi crescimento excessivo do olecrânio e/ou do processo coronóide da ulna.²⁹

Histologicamente, este tipo de OI distingue-se pela presença de um padrão característico de organização das lamelas ósseas – padrão tipo malha/rede –^{10,15,17,26,29,30,33} observado na microscopia de luz polarizada,^{26,33} claramente distinto do padrão de organização lamelar normal^{10,30} observado nos tipos I e IV da OI.³⁰

4.2.6. OI TIPO VI

A OI tipo VI, descrita em 2002,¹ engloba um grupo de indivíduos com deformidades esqueléticas moderadas a severas,^{10,13,15,17,22} particularmente dos ossos longos,¹ caracterizando-se por estatura moderadamente baixa^{13,17,22} e ausência de escleróticas azuis e DI.^{10,13,15,17,22,26,30} Não se associa a perda auditiva.²²

As crianças com OI tipo VI não apresentam fraturas até aproximadamente os 6 meses de idade, contrariamente às outras formas recessivas de OI cujas fraturas podem ser detetadas à nascença.⁶

Estes doentes são habitualmente diagnosticados entre os 4 e os 18 meses de idade²⁶ e, embora se defenda que é um grupo clinicamente indistinguível da OI tipo IV,¹¹ há relatos de que a incidência de fraturas nos doentes com OI tipo VI é superior e que todos os doentes apresentam fraturas vertebrais.²⁶

Os achados histológicos do tecido ósseo são a marca distintiva deste grupo de doentes:^{4,11} padrão característico da organização das lamelas em padrão escama de

peixe^{4,6,10,13,15,17,22,30} e acumulação excessiva de osteoide nas superfícies de formação do osso.^{1,4,6,10,13,15,17,22,30} Embora este último achado sugira um defeito de mineralização óssea,^{4,17} a mineralização das placas de crescimento é normal^{10,17,30} e não se verificam alterações das concentrações de cálcio^{1,17,30} e fósforo,^{17,30} nem da hormona paratiroide (PTH) ou do metabolismo da vitamina D.³⁰ Contudo, doseamentos da FA sérica demonstram valores elevados comparativamente com o tipo IV, em concordância com a hipótese do defeito de mineralização (409±145 U/L vs 295±95 U/L no tipo IV).²⁶

4.2.7 OI TIPO VII

A OI tipo VII, relatada pela primeira vez numa comunidade de americanos nativos no norte de Quebec,^{17,26,30} foi descrita em 2002 por Ward et al..¹ Caracterizada por deformidade ósseas moderadas^{10,13,17,22,30} a severas^{17,30} e estatura ligeiramente baixa,^{17,22} podem apresentar fraturas intrauterinas.^{15,26}

Estes indivíduos não apresentam escleróticas azuis, DI^{10,13,17,22} ou perda auditiva²²

(Tabela 1).

Tabela 1. Achados clínicos dos diferentes tipos de OI. [adaptado de 44]

Tipos	Hereditariedade	Severidade	Deformidades ósseas	Cor das escleróticas	DI	Perda auditiva
I	AD	ligeira	Incomum	Azul	Rara	Presente em cerca de 50%
II	AD	Morte perinatal	Severa	Azul escuro	Sim	NA
III	AD	Severa	Moderada a severa	Azul	Sim	Frequente
IV	AD	Moderada a severa	Ligeira a moderada	Normal a acinzentadas	Variável	Pouco frequente
V	AD	Moderada	Moderada	Normal	Não	Não
VI	AR	Moderada	Presente	Normal	Não	Não
VII	AR	Moderada	Presente	Normal	Não	Não

AD: autossômica dominante; AR: autossômica recessiva; DI: Dentinogénese imperfeita; NA: não aplicável.

Os doentes com OI tipo VII apresentam uma característica distintiva: encurtamento rizomélico dos membros,^{1,26,30} particularmente do úmero e fémur.^{10,13,17} A coxa vara é um achado frequente^{1,10,13,15,22,26,30} que pode estar presente à nascença.^{10,17,30}

5. TERAPÊUTICA

5.1 CONDUTA GERAL

Não existe ainda cura para a OI.^{11,14,22,23} O tratamento desta entidade clínica obriga a um envolvimento multidisciplinar especializado^{11,22} que inclui ortopedistas, pediatras, fisioterapeutas, nutricionistas, enfermeiros, terapeutas ocupacionais, assistentes sociais e também a família,²² com vista à melhoria da qualidade de vida dos doentes, prevenindo e tratando as demais complicações que possam surgir. A redução do número de fraturas, o aumento da resistência óssea, a melhoria da morfologia vertebral e o alívio da dor musculoesquelética,^{25,26} possibilitam a concretização dos objetivos da terapêutica na OI: minimizar a incapacidade e maximizar a função, promovendo o crescimento e desenvolvimento dos indivíduos²² e o restaurar da sua independência da forma mais completa e rápida possível.^{13,22}

Os pilares da conduta na OI são a cirurgia ortopédica e a fisioterapia de reabilitação.^{11,13} São frequentemente solicitadas, tanto em crianças como em adultos.^{13,23} O primeiro pretende minimizar a incidência de fraturas, restaurar o eixo do osso e evitar as deformidades angulares. A fixação interna dos ossos longos (fixação com hastes e parafusos) constitui a abordagem cirúrgica de eleição nos doentes com OI,¹ beneficiando particularmente doentes com fraturas frequentes e cujos ossos apresentam marcada angulação. Tanto no tratamento como na prevenção de fraturas deverá recorrer-se ao uso de hastes intramedulares. Esta técnica é utilizada com o intuito de reforçar o osso que fratura com facilidade ou que cura de forma

ineficaz.²² A imobilização prolongada deverá ser evitada após fraturas ou procedimentos cirúrgicos.¹³

A terapêutica de reabilitação inclui exercícios de fortalecimento, otimização do alinhamento do corpo, ensino de estratégias compensatórias e prescrição de equipamento de assistência, se necessário,³ focando-se no aumento da estabilidade óssea, na prevenção de deformidades da coluna e da cabeça, contraturas e fortalecendo os músculos.²² O incentivo para o cumprimento de um plano de exercício físico regular permite melhorar a estabilidade articular.

É comum os doentes apresentarem fadiga geral com a concretização das suas atividades de vida diárias, uma vez que, na OI, a força muscular e a tolerância ao exercício físico estão diminuídas.¹¹

Os indivíduos que necessitam da cadeira de rodas para se deslocarem, têm que manter a força na metade superior do corpo para que possam ser autónomos: fazer a transferência e deslocarem-se na cadeira de rodas.²²

As medidas de reabilitação deverão ter início logo após o nascimento, com atenção ao posicionamento cuidadoso, fulcral para a prevenção do achatamento occipital, adução da anca e torcicolos.

O tratamento médico na OI é sintomático,¹ focado na melhoria da sintomatologia e na prevenção. A terapêutica é individualizada e variada, dependendo da idade do doente, da severidade da OI e do grau de lesões.^{4,23} Diferentes agentes farmacológicos foram apresentados durante os últimos 50 anos com o intuito de melhorar a fragilidade óssea, reduzindo as fraturas e deformidades na OI. Contudo, a maioria revela-se ineficaz.³ Destacam-se o fluoreto de sódio, a calcitonina, a hormona de crescimento (GH),^{14,22,23} a PTH,^{22,23} esteróides anabólicos,^{14,22} óxido de magnésio¹⁴ e vitaminas.²³ O fluoreto de sódio não revelou nenhum benefício convincente; a calcitonina, embora apresente alguns benefícios, as reações adversas a que se

associava eram pronunciadas; e os esteroides anabólicos e óxido de magnésio revelaram diminuição do risco de fratura.^{14,22}

A utilização da GH na OI tem como objetivo aumentar a taxa de velocidade de crescimento linear.^{10,13,27,30} Um estudo publicado em 2003 por Marini et al. demonstrou que a GH conduz ao aumento da DMO e das taxas de formação óssea e de crescimento linear (aumento de 50% ou mais em relação à taxa de crescimento de base) e diminui a taxa de fraturas no primeiro ano de tratamento.¹³ A terapêutica de GH na OI tem sido investigada em alguns estudos realizados em humanos, dois dos quais revelaram que propicia o aumento da remodelação óssea.⁴ Contudo, o seu uso é alvo de controvérsia.^{13,30} A combinação dos BFs com a GH é ainda alvo de investigação.⁴

A vitamina D e o cálcio são usados como adjuvantes no tratamento da OI.¹³

O teriparatide, análogo da PTH,^{10,26} é um potente agente anabólico e tem sido utilizado no tratamento da osteoporose em adultos, demonstrando redução da incidência de fraturas^{10,27} e a sua utilização como adjuvante terapêutica na OI em adultos está sob investigação: o objetivo para o uso deste fármaco consiste em fomentar a formação osteoblástica do osso numa patologia maioritariamente causada pelo osteoblasto produtor de colagénio.²⁶ Os resultados obtidos com este fármaco tornam-no um candidato atrativo no tratamento de crianças com OI. Contudo, sabe-se que, a utilização desta classe de fármacos em crianças não é segura.^{10,17,30}

A dor associada à OI é uma manifestação complexa e comum em todos os doentes, interferindo nas atividades de vida diária. A analgesia é um componente importante no tratamento desta entidade clínica. No entanto, sabe-se que é subutilizada.¹³

A terapêutica farmacológica na OI, até à década de 90, parecia não existir. A introdução dos BFs como aliado terapêutico na OI veio alterar o curso natural da doença,¹⁹ constituindo atualmente a terapêutica mais promissora³ e comumente utilizada.⁴

Nenhuma cura é provável num futuro próximo. A variabilidade genotípica característica desta entidade clínica em associação com a dificuldade em controlar a expressão dos genes

distancia a possibilidade muitas vezes já colocada da terapia génica,^{3,13} a qual constitui a única possibilidade de reverter os efeitos deletérios das mutações genéticas no tecido ósseo. Novas propostas têm surgido, nomeadamente a substituição dos genes mutados através da utilização de células estamina mesenquimatosas, conduzindo à inativação do COL1A1.¹³

O transplante de medula óssea tem sido outra modalidade terapêutica em estudo,^{3,4,17,30} contudo os resultados têm revelado um sucesso limitado.^{3,4,30}

Outras opções de tratamento como inibidores do RANKL^{4,11,26} e tecnologia com células estaminais estão a ser avaliados, constituindo atuais interesses da investigação.^{11,26}

A vertente psicossocial não deverá ser esquecida nestes doentes. A OI é uma doença crónica que interfere com o dia-a-dia do doente e pode condicionar a aceitação pelos seus pares e integração na sociedade.¹¹

Um dos objetivos fulcrais no tratamento destes doentes é apoiar e aconselhar os cuidadores. O manuseamento de um doente com OI requer especial cuidado: um procedimento simples pode conduzir a uma fratura.²²

5.2 TERAPÊUTICA COM BIFOSFONATOS

5.2.1 APRESENTAÇÃO DOS BIFOSFONATOS

Os bifosfonatos, inicialmente utilizados como agentes anticorrosivos na indústria química,⁴ são análogos estruturais do pirofosfato,^{3,11,14,22,25} uma substância endógena que inibe o metabolismo ósseo.

Ao longo do tempo, os bifosfonatos têm evoluído a partir de compostos originais³ ou de 1ª geração,^{1,3} designados de não aminobifosfonatos, como o clodronato,^{1,23} o etidronato^{1,3,23} e o tiludronato,²³ para compostos de 2ª e 3ª gerações,^{1,3,38} designados de aminobifosfonatos, como o alendronato,^{1,3,23,38} o ibandronato,¹ o neridronato,^{23,38} o olpandronato,²³ o pamidronato, o risedronato^{1,3,23,38} e o zoledronato^{1,23,38} (**Tabela 2**).

Tabela 2. Comparação entre os diferentes bifosfonatos: classe, via de administração e potência relativa.
[adaptado das referências 1 e 23]

Bifosfonatos	Classe	Via de administração		Potência relativa
		PO	IV	
Alendronato	A	+	-	1000-2000
Clorodronato	NA	+	+	10
Etidronato	NA	+	-	1
Ibandronato	A	+	-	500-1000
Neridronato	A	-	+	X
Olpadronato	A	+	+	X
Pamidronato	A	-	+	100
Risedronato	A	+	-	2000
Tiludronato	NA	+	-	X
Zolendronato	A	-	+	10000

A: aminobifosfonato; NA: não aminobifosfonatos; PO: oral; IV: endovenosa; +: o fármaco encontra-se disponível na forma de administração indicada no topo da coluna; -: o fármaco não se encontra disponível na forma de administração indicada no topo da coluna; X: sem dados.

Ambos os grupos de bifosfonatos atuam através da inativação dos osteoclastos^{4,10,11,14,25} inibindo, desta forma, a reabsorção óssea.^{4,11,14,22}

Os aminobifosfonatos, os bifosfonatos mais potentes, atuam no metabolismo ósseo através da ligação e inibição da enzima sintetase farnesil difosfato, a enzima chave na vida da HMG-CoA redutase (*3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme-A reductase*), necessária para a isoprenilação de muitas proteínas presentes nos osteoclastos.³ A interrupção da alteração lipídica^{1,3,39} de algumas proteínas guanosina trifosfato (GTPases),¹ tal como Ras, Tho, Rac, conduz a efeitos negativos nos osteoclastos. Estas proteínas são necessárias à sobrevivência da célula, à osteoclastogênese e à dinâmica do citoesqueleto. O citoesqueleto é fulcral para garantir a viabilidade da membrana pregueada dos osteoclastos, que se encontra adjacente à superfície do osso, e que constitui uma estrutura essencial na reabsorção óssea.³⁹ Desta forma, os aminobifosfonatos prejudicam as funções biológicas dos osteoclastos e, quando em elevadas concentrações, podem conduzir à apoptose destas células. Assim, há um atraso na reabsorção óssea, favorecendo a formação de osso durante a remodelação óssea.³ Além disso, estudos

recentes têm revelado que o pamidronato estimula a síntese de OPG pelos osteoblastos, o que pode despoletar uma redução significativa no RANKL.³⁹

Os não aminobifosfonatos contribuem para a indução da apoptose dos osteoclastos através da interferência em processos metabólicos essenciais à sua homeostasia.²³

Podem ser distinguidas duas vias de administração dos bifosfonatos: oral ou endovenosa. Os bifosfonatos orais apresentam uma taxa de absorção gastrointestinal fraca: 6% no caso de etidronato e 0,7% no alendronato e risedronato. Da percentagem absorvida, a quantidade de bifosfonato que é incorporada no esqueleto varia entre 20 a 80%. Após a incorporação, o bifosfonato é libertado de forma lenta.

Os bifosfonatos ligam-se avidamente aos cristais de hidroxiapatite, integrando-se na estrutura do osso, onde permanecem durante anos. A semi-vida dos bifosfonatos varia entre 1,5 a 10 anos.¹ A afinidade de ligação mineral difere significativamente entre os diferentes bifosfonatos, influenciando a sua distribuição nos ossos, a potência biológica e a duração de ação. O neridronato, por exemplo, embora estruturalmente semelhante ao pamidronato e ao alendronato, apresenta um menor tempo de retenção no interior do osso, em virtude da sua menor afinidade de ligação mineral.³⁸

Este grupo de fármacos é amplamente usado no tratamento da osteoporose nas mulheres após a menopausa,^{11,22,23} revelando aumento da DMO, diminuição da remodelação óssea e redução do número de fraturas.^{11,23}

Em 1987,^{3,17} com base na hipótese extrapolada da terapêutica com bifosfonatos em condições como a osteoporose juvenil e a doença óssea de Paget,³ Devogelaer et al. relataram o primeiro uso dos bifosfonatos como aliado terapêutica na OI.^{3,17}

A hipótese que motivou inicialmente ao uso dos bifosfonatos na OI foi a possibilidade de a diminuição da atividade de reabsorção óssea proporcionada por este grupo de fármacos pudesse compensar o enfraquecimento dos osteoblastos e, assim, reduzir a osteoporose.¹⁰ Ao diminuírem a reabsorção de osso pelos osteoclastos, os bifosfonatos permitem a formação de

osso pelos osteoblastos para completar os ciclos de remodelação óssea, conduzindo, desta forma, ao aumento da DMO.⁸

O mecanismo desta classe de fármacos não permite a sua interferência nas anomalias subjacentes à OI, contudo têm sido muito utilizados neste grupo de doentes na esperança de que, aumentando a DMO,^{11,23} se possa conseguir um impacto positivo na história natural desta doença.¹¹

Depois do relato de 1987, vários investigadores começaram a tratar um pequeno número de doentes pediátricos com OI recorrendo aos bifosfonatos. O uso dos bifosfonatos na população pediátrica com OI tornou-se mais difundido após a publicação de um estudo alargado com crianças e adolescentes com OI submetidas a terapêutica cíclica com pamidronato endovenoso, em 1998. Desde então, vários têm sido os estudos com diferentes bifosfonatos e em diferentes vias de administração (oral ou endovenosa).¹⁰

Os bifosfonatos, embora não sejam uma terapêutica curativa, demonstram, em geral, um efeito positivo no estado do doente, visível através da clínica, radiologia, densitometria e histologia óssea: sensação de bem-estar, alívio da dor musculoesquelética,^{8,10} aumento da força muscular e da mobilidade,^{1,8} redução do número de fraturas,^{8,16,18,21,22,24} aumento da DMO,^{7,8,16,18,24} aumento da altura^{1,8} e melhoria da forma dos corpos vertebrais colapsados, aumento da espessura cortical e do volume de osso trabecular dos ossos longos.

A resposta mais precoce ao tratamento com bifosfonatos surge cerca de 1 a 6 semanas após o instituição da terapêutica.¹

A introdução do tratamento clínico com bifosfonatos veio alterar significativamente a história natural da OI, reduzindo o número de fraturas e melhorando a qualidade de vida dos doentes.¹⁹ Constituem, no presente, a terapêutica mais promissora e o seu uso tornou-se amplamente aceite tanto em crianças como em adultos com OI.³⁸

5.2.2 BIFOSFONATOS ENDOVENOSOS

O pamidronato endovenoso, considerado o tratamento padrão,¹⁹ tem sido o bifosfonato mais utilizado em doentes com OI,^{19,24} revelando resultados excepcionais.¹⁹ A maioria dos doentes nos estudos publicados recebeu infusões cíclicas de pamidronato endovenoso, dadas a cada 1 a 4 meses.^{10,27} O esquema terapêutica proposto por Glorieux et al., em 1998, é o mais utilizado: (i) idade superior a 3 anos: a administração é feita durante 3 dias consecutivos a cada 4 meses, numa dose de 0,5 mg/kg no 1º dia e 1mg/kg no 2º e 3º dias de cada ciclo de infusão, e, em ciclos subsequentes, recebem 1 mg/kg diariamente durante 3 dias, numa dose máxima diária de 60 mg; (ii) idade inferior a 2 anos: os ciclos ocorrem de 2 em 2 meses e, durante o 1º ciclo, recebem 0,25 mg/kg no 1º dia e 0,5 mg/kg no 2º e 3º dias e, em ciclos subsequentes, recebem 0,5 mg/kg durante os três dias; (iii) idade entre 2 e 3 anos: os ciclos repetem-se a cada 3 meses, recebendo 0,38 mg/kg no 1º dia e 0,75 mg/kg no 2º e 3º dias do 1º ciclo e 0,75 mg/kg nos três dias dos ciclos subsequentes.¹³

Os seus efeitos positivos têm sido amplamente difundidos: aumento da DMO,^{7,8,16,18,24} da espessura cortical^{7,10,13,18,22,24} e volume ósseo trabecular,^{7,10,13,24} diminuição da taxa de fraturas,^{8,13,16,18,22,24} alívio da dor musculoesquelética^{8,10} e melhoria da mobilidade^{7,10,13,18,22,24,27} (**Tabela 3**).

Vários estudos relatam que o tratamento com pamidronato conduz a um rápido incremento da DMO da coluna lombar:^{7,8,16,18,24} Glorieux et al. observou um aumento numa média de 42% por ano, numa dose de 6,8mg/kg/ano; Ariskoski et al., um aumento de 63,5%, numa dose média de 12 mg/kg/ano; Forin et al., um aumento de 55% numa dose anual de 8,5 a 9 mg/kg¹⁶ e Plotkin et al., numa dose média de 12,4 mg/kg/ano, observou um aumento da DMO desde o início do 2º ciclo de tratamento e aumento continuado com melhoria entre 86% a 227% durante o período de estudo (12 meses).¹

Tabela 2. Efeitos benéficos e adversos da terapêutica com pamidronato em crianças com osteogénese imperfeita. [adaptado de 13]

Efeitos benéficos	Efeitos adversos
<ul style="list-style-type: none"> - Diminuição da dor crónica; - Aumento da sensação de bem-estar; - Diminuição da incidência de fraturas; - Aumento da força muscular; - Aumento da mobilidade; - Aumento rápido da DMO vertebral; - Melhoria no tamanho e forma dos corpos vertebrais colapsados; - Aumento da quantidade de osso trabecular (elevado número de trabéculas), mas sem efeito da espessura das trabéculas. 	<ul style="list-style-type: none"> - Reação de fase aguda após a 1ª exposição ao pamidronato*; - Atraso na consolidação dos locais de osteotomia após procedimentos de colocação de hastes intramedulares.

*Com o intuito de reduzir esta reação, no primeiro dia da primeira infusão cíclica de pamidronato, a dose administrada deve ser metade da dose dos restantes dias.

Poyrazoglu et al. avaliaram a DMO da coluna lombar sob terapêutica com pamidronato, numa média de dose anual de 10,6 a 12 mg/kg/ano, observando-se um aumento superior no primeiro ano (64,8%) e desaceleração nos anos subsequentes. Durante o estudo, foi também possível verificar uma diminuição da taxa de fraturas e concluir que a resposta é mais rápida nas crianças mais novas, pelo que se deduziu que a menor idade tem um efeito positivo no aumento da DMO.¹⁶

No entanto, existem estudos que revelam que a incidência global da prevenção de fraturas é escassa.²⁸ Tem sido também relatado que o pamidronato conduz a remodelação dos corpos vertebrais dos doentes em crescimento.²⁴ Os corpos vertebrais colapsados adquirem um tamanho e forma mais próximos do normal²⁷ (**Figura 12**).



Estudos histológicos em amostras de osso ilíaco têm demonstrado que o aumento da espessura cortical é o principal efeito do tratamento com pamidronato^{17,27} (**Figura 13**).

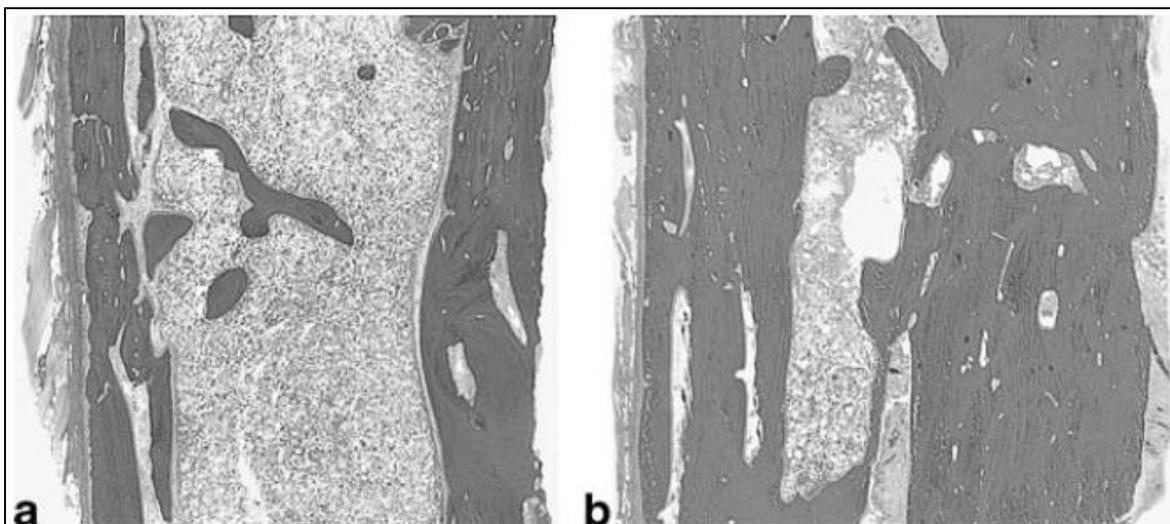


Figura 13. Alterações histológicas durante o tratamento com pamidronato. Biópsia do osso ilíaco numa doente do sexo feminino de 12 anos de idade com OI tipo III prévia ao tratamento (a) e 2,3 anos após terapêutica endovenosa com pamidronato cíclico. A espessura da cortical aumentou 150%. [adaptado da referência 30 com permissão]

Num estudo realizado por Rauch et al., com pamidronato, após realização de biópsia óssea em três momentos (antes de iniciar a terapêutica e aos 2,7 e 5,5 anos após o início) observou-se um aumento 87% da espessura cortical e aumento de 38% do volume de osso esponjoso entre os dados prévios à

instituição da terapêutica e 2,7 anos depois. Posteriormente, o aumento da espessura cortical não foi significativo, contudo verificou-se que existia uma tendência para o aumento do volume do osso esponjoso. A DMO aumentou 72% e 24% durante a primeira e segunda metades do período de observação, respectivamente²⁶ (Figura 14).

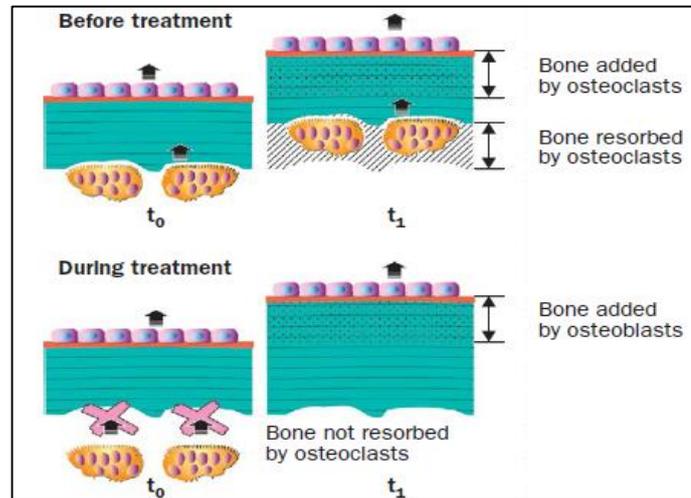


Figura 14. Mecanismo de aumento da espessura da cortical óssea em doentes com OI em fase de crescimento durante a terapêutica com pamidronato. Durante o período de crescimento, a espessura da cortical é determinada pela remodelação óssea. Os osteoblastos e os osteoclastos estão ativos em sentidos opostos da cortical. Assim sendo, os osteoclastos podem ser um alvo seletivo do pamidronato e a continuação da formação óssea pode aumentar a espessura da cortical óssea.

De acordo com a literatura, a maioria das crianças com OI são tratadas com bifosfonatos administrados por via endovenosa,^{7,28} tendo-se tornado parte do tratamento pré-estabelecido nas formas de OI moderadas a severas.²⁸

Vários estudos com diferentes bifosfonatos endovenosos em crianças e adultos, nomeadamente, o pamidronato, o zoledronato e o neridronato, relevam um aumento significativo da DMO e uma redução de forma igualmente significativa do risco de fraturas, em virtude da melhoria da resistência óssea associada à administração destes agentes terapêuticos.³⁸

O zolendronato, também designado ácido zoledrónico, foi indicado recentemente no tratamento da osteoporose em adultos^{19,27,28} e tem uma potência superior e eficácia mais duradoura na supressão da remodelação óssea do que os restantes bifosfonatos,^{19,28} necessitando de um menor número de infusões²⁸ – a cada 6 a 12 meses¹¹ –, reduzindo a

necessidade de hospitalizações para apenas duas por ano,²⁸ comparativamente aos 3 dias de 4 em 4 meses com a terapêutica com pamidronato.^{11,28} Estas características associadas a uma administração mais cómoda com duração da infusão menor –^{11,19} entre 15 a 30 minutos –, torna-o num possível aliado terapêutico.¹⁹ Após a primeira infusão, por precaução, os doentes ficam internados durante a noite, o que já não se sucede nas administrações subsequentes.²⁸ Contudo, a experiência deste fármaco na população pediátrica é limitada e a sua segurança a longo prazo em doentes com OI permanece por esclarecer.^{11,28}

O zoledronato é seguro a curto prazo e eficaz na melhoria clínica e densitométrica, de forma semelhante ao pamidronato, sendo associado igualmente a uma melhoria clínica subjetiva: melhoria da capacidade funcional e sensação de bem-estar.¹⁹ Logo durante o primeiro ano de tratamento assiste-se a um aumento significativo da DMO e, durante o segundo, assiste-se igualmente a um aumento, contudo mais moderado. Os marcadores de remodelação óssea diminuem, traduzindo um efeito significativo na remodelação óssea e conseqüente aumento da massa óssea durante o tratamento com este fármaco.²⁸

O neridronato, um dos mais potentes bifosfonatos, pela possibilidade de ser administrado em contexto de ambulatório, parece ser uma opção conveniente tanto em adultos como em crianças e, particularmente, neste último grupo.¹⁹ A sua administração tem a duração de apenas duas horas, durante um dia, com periodicidade trimestral. Contudo, em crianças com menos de 12 meses de idade, a dose deverá ser administrada em dois dias consecutivos. A sua enorme vantagem em comparação com o pamidronato é o reduzido tempo de hospitalização, permitindo uma melhoria da qualidade de vida para os indivíduos e suas famílias.⁷ Num estudo realizado por Gatti et al. em crianças antes da puberdade, foi possível concluir que o neridronato diminui o risco de fraturas.^{13,27} Adami et al. observou que, nos primeiros 12 meses de tratamento, houve um aumento significativo da DMO da coluna lombar e da anca, enquanto os marcadores de remodelação óssea diminuíram significativamente.¹³

Os estudos sugerem que a terapêutica endovenosa em crianças com formas moderadas a severas já não justifica a necessidade de hospitalização destes doentes.⁷

5.2.3 BIFOSFONATOS ORAIS

A terapêutica oral seria a via de administração preferida para muitos dos doentes com OI,²⁴ pelas vantagens práticas que oferece em comparação com as infusões aos doentes com capacidade para engolir os comprimidos. Contudo, existem algumas precauções a ter em consideração: a toma deve ser acompanhada de um grande copo de água e o doente deve manter-se na posição vertical durante pelo menos os 30 minutos seguintes.^{10,27}

Um estudo realizado com doentes com formas severas de OI sob terapêutica com alendronato revelou aumento da qualidade de vida. O mesmo efeito positivo foi demonstrado num outro estudo com administração de outro bifosfonato por via oral, o olpadronato.²⁴

Vários estudos observacionais têm demonstrado que em crianças com OI, tal como o pamidronato, também o alendronato aumenta a DMO e diminui a taxa de fraturas.⁸ Um estudo multicêntrico com crianças revelou que o alendronato aumentou a DMO, contudo, o seu efeito na incidência de fraturas é menos claro.²⁶ Chevrel et al., no seu estudo em 2006, corrobora o aumento da DMO proporcionado pela terapêutica oral com alendronato, tendo sido observado um aumento de $10,1 \pm 9,8\%$ na coluna lombar, e refere diminuição dos marcadores de remodelação óssea.¹³

Glorieux et al., num estudo com 139 crianças e adolescentes durante 2 anos de terapêutica com alendronato encontrou um aumento significativo da DMO da coluna lombar, uma diminuição significativa da remodelação óssea. No entanto, não foi detetado efeito significativo da incidência de fraturas, dor óssea ou capacidade funcional.¹⁰

Segundo DiMeglio e Peacock, o alendronato revela-se igualmente seguro e eficaz na DMO nas crianças quanto o pamidronato, sendo particularmente eficaz na OI tipo I. Não

obstante, são necessários mais estudos para avaliar a efetividade do tratamento com alendronato.¹

Sakers et al. observaram uma redução de 31% do risco relativo de fraturas dos ossos longos e aumento da DMO em doentes sob terapêutica com olpandronato. Contudo, não foram detetados efeitos na avaliação funcional destes doentes, nem alterações vertebrais.¹⁰

Um estudo em adultos com OI tipos I, III e IV comparou o efeito na taxa de fraturas e na DMO na coluna lombar, colo femoral e articulação coxo-femoral da terapêutica endovenosa com pamidronato em relação à terapêutica oral com alendronato ou risedronato. Após um tratamento mínimo de 13 meses, os doentes com OI tipo I demonstraram um aumento da DMO ao nível da coluna lombar, tanto sob terapêutica endovenosa como oral e aumento ao nível da anca total apenas com os BFs orais. A DMO do colo femoral não revelou alterações significativas sob qualquer uma das terapêuticas. Nos doentes com OI tipos III ou IV, o pamidronato despoletou um aumento da DMO da coluna lombar e anca total, não surtindo efeito significativo ao nível do colo femoral. Em oposição ao observado nos doentes com OI tipo I, nos tipos III e IV, os BFs não conduziram a aumento da DMO em nenhuma das três regiões analisadas. A taxa de fraturas não diminuiu na OI tipo I. Contudo, nos tipos III e IV verificou-se uma diminuição, mas apenas nos doentes sob pamidronato.⁸

O tratamento de crianças com OI tipo I com risedronato conduz a aumento da DMO da coluna lombar. No entanto, os efeitos a nível esquelético são menos intensos do que os observados com as infusões cíclicas de pamidronato.³⁴

5.2.4 EFEITOS ADVERSOS DOS BIFOSFONATOS

Paralelamente à crescente utilização dos bifosfonatos a que se tem assistido, têm surgido crescentes preocupações relativamente aos efeitos adversos tanto a curto como a longo prazo associados à administração destes fármacos.⁴³

Vários autores defendem que, embora existam algumas reações adversas, estas são em número reduzido¹¹ e geralmente ligeiras e reversíveis,³ sendo a mais comum o aparecimento de um quadro clínico semelhante a síndrome gripal^{3,11,17,28} com febre^{3,14,17,22} (inferior a 38,5°C) e mialgias,^{3,14} acompanhado com frequência de dor óssea.²² Esta reação, denominada de “reação de fase aguda”^{11,30} está mais frequentemente associada à primeira infusão de bifosfonatos^{3,11,22,30} e pode ser controlada com a administração de analgésicos. Contudo, em várias crianças com compromisso prévio da função respiratória, foi observado agravamento com necessidade de cuidados de suporte intensivos.^{3,30}

Náuseas,¹⁹ vômitos,^{17,19} epigastralgias,¹⁹ cefaleias¹¹ e *rash* cutâneo^{11,19} são outros dos efeitos adversos descritos, os quais revelam melhora após a implementação de terapêutica sintomática como o paracetamol e/ou metoclopramida.¹⁹

A hipocalcemia é outra possível complicação associada ao tratamento com bifosfonatos,^{3,17,22,28,40} mas evitável se for realizada uma adequada suplementação com cálcio e vitamina D e assegurada a aderência ao tratamento.⁴⁰ Outra alteração bioquímica encontrada, relatada num estudo comparativo entre o pamidronato e zoledronato, foi o aumento dos níveis plasmáticos de PTH,^{17,28} secundária à redução dos níveis séricos de cálcio, com posterior normalização. Julga-se que este aumento transitório poderá ter um efeito benéfico, estimulando o osteoblasto.²⁸

Alguns estudos têm relatado alterações hematológicas, nomeadamente, leucopenia, e também insuficiência renal.²²

Durante o tratamento com pamidronato, foi também observado um rápido aumento de peso,^{17,22} o que, para além de interferir com a reabilitação, tem as consequências associadas da obesidade. Outro efeito adverso potencial associado a esta terapêutica é a uveíte.¹⁷

Num estudo realizado em 2007, durante o 4º ciclo de infusão de pamidronato, uma das crianças desenvolveu disfunção hepática reversível. Após a exclusão de outras possíveis causas, nomeadamente infeção, autoimunidade e causas metabólicas, a possibilidade de hepatite

induzida pelo fármaco foi considerada. No entanto, a criança recebeu mais 4 ciclos de pamidronato e não se ocorreram alterações da função hepática.²⁵

Vários autores demonstram-se preocupados com as dificuldades em obter acessos venosos para realizar as infusões,^{3,15} bem como o impacto que as recorrentes hospitalizações possam ter na saúde do doente.³

Os bifosfonatos integram a estrutura do osso e apresentam uma semi-vida de muitos anos, pelo que as reações adversas poderão surgir mas tardiamente.^{18,27,30} Por conseguinte, assiste-se a uma crescente preocupação em torno dos efeitos destes fármacos a longo prazo, particularmente em mulheres antes de menopausa^{27,30} e em crianças em fase de crescimento.²⁷

O tratamento com bifosfonatos poderá ter efeito numa futura gravidez quando administrado a raparigas e mulheres antes da menopausa.¹⁰ Não é ainda claro se estes fármacos alojados no esqueleto materno têm algum efeito no feto.¹⁷ Em duas mulheres jovens com OI que receberam tratamento com pamidronato antes da concepção, não foram detetados efeitos maternos negativos. Contudo, é recomendada a realização de um teste de gravidez a todas as doentes em idade reprodutiva antes da administração de bifosfonatos.¹⁰

Relativamente às crianças em fase de crescimento com diagnóstico de OI moderada a severa, o crescimento não foi perturbado.²⁷

Ao interferirem com a remodelação óssea, os bifosfonatos poderiam atrasar a consolidação das fraturas.^{1,17,27} No entanto, não há evidência de que isso se verifique, à exceção dos casos em que há necessidade de realização de osteotomia com inserção de hastes intramedulares,^{17,27} em que é recomendada a suspensão da terapêutica durante os primeiros 4 a 6 meses após a intervenção cirúrgica, até que as radiografias revelem que ocorreu uma correta consolidação.³⁰

A osteonecrose da mandíbula (ONJ) é uma condição rara⁷ associada à terapêutica com bifosfonatos.^{1,7} Nos últimos anos, vários têm sido os relatos de ONJ em adultos que foram submetidos a terapêutica com aminobifosfonatos potentes: pamidronato, alendronato,

risedronato e zoledronato. Esta condição surgiu como complicação num subconjunto de doentes com OI sob terapêutica com bifosfonatos endovenosos, tipicamente com idade superior a 60 anos e história familiar de malignidade. No entanto, mais recentemente, foi relatado um aumento da frequência em adultos sob terapêutica com bifosfonatos orais, embora a incidência seja inferior.³⁸ Segundo Burnei et al., não existem relatos na literatura de ONJ em crianças¹ e, de acordo com Semler et al., Chahine et al. examinaram 278 crianças tratadas com bifosfonatos e não foi relatado nenhum caso de ONJ.⁷ Contudo, alguns médicos evitam o uso de bifosfonatos no tratamento de crianças com OI, devido ao risco presumido de ONJ.

O fundamento para esta associação não assenta em nenhuma relação de causalidade, mas sim no padrão de evolução da OI.¹ Os indivíduos com OI pertencem ao grupo de alto risco para ONJ, consequência da fragilidade óssea característica da OI, resultado da disfunção do tecido conjuntivo, pelo que não parecem ter maior risco de ONJ do que os indivíduos afetados por outras formas de fragilidade óssea.³⁸

5.2.5 INDICAÇÕES PARA A TERAPÊUTICA COM BIFOSFONATOS

A decisão de iniciar a terapêutica com bifosfonatos tem por base a severidade clínica, ao invés das mutações de colagénio, do tipo de OI ou da DMO.^{10,27} Contudo, sabe-se que os tipos III a VII de OI (formas moderadas a severas) constituem a faixa mais severa do espectro clínico da OI, pelo que, a maioria dos indivíduos enquadrados nessa classificação, provavelmente preencherão os critérios necessários para o tratamento.¹⁰ A exceção é feita aos doentes com OI tipo VI, os quais parecem não responder tão bem quanto os restantes à terapêutica com bifosfonatos.^{4,41} É plausível que esta diferença reflita as diferenças fenotípicas e patogénicas entre este tipo de OI e os restantes tipos⁴¹ (**Figura 15**).

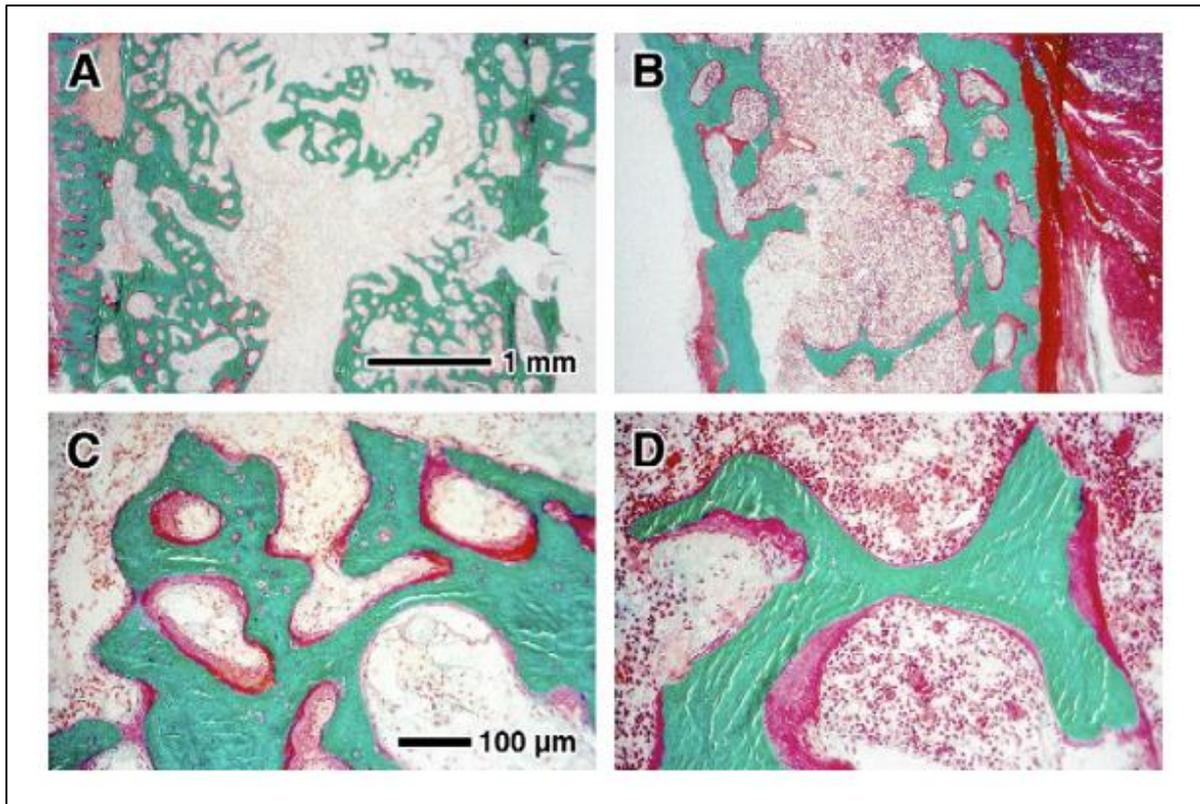


Figura 15. Alterações histológicas no osso ilíaco em doente com OI tipo VI submetido a terapêutica com pamidronato. (A) Antes do início da terapêutica. (B) Após 2,7 anos de tratamento com pamidronato. A espessura cortical aumentou de 382 para 484 μm . A quantidade de osteoide (C e D) mantém-se elevada durante o tratamento com pamidronato.

Nos indivíduos adultos com OI tipos III e IV, os marcadores de reabsorção óssea estão aumentados, indicando que a reabsorção óssea está aumentada. Pensa-se que a presença de uma elevada taxa de remodelação óssea poderá facilitar o efeito positivo exercido na DMO e na taxa de fraturas em doentes sob terapêutica com bifosfonatos.⁸

Os benefícios dos bifosfonatos apresentados em diversos estudos nas formas moderadas a severas não podem ser extrapolados para as formas ligeiras de OI.¹⁰ Nas formas ligeiras de OI (duas ou menos fraturas por ano, ausência de fraturas vertebrais por compressão e ausência de deformidades dos ossos longos),^{10,17} vários autores consideram não se justificar a instituição da terapêutica com bifosfonatos, afirmando que estes indivíduos correm mais riscos com os potenciais efeitos adversos,^{10,17,27} inclusive os a longo prazo, ainda desconhecidos,^{10,27} do que os indivíduos mais severamente afetados e têm menor benefício,^{10,17,27} uma vez que o seu *status* funcional é melhor, mesmo sem tratamento.^{10,27}

Assim sendo, o tratamento é preconizado em doentes com fraturas frequentes (superiores a 3 por ano), fraturas vertebrais por compressão e deformidades dos ossos longos.^{10,13,27}

Ainda permanece por esclarecer o papel das medições DMO na decisão terapêutica. As muitas limitações associadas à sua determinação através da DEXA (*Dual Energy X-ray Absorptiometry*), especialmente a dependência dos resultados em função do tamanho do osso têm sido destacadas em várias revisões recentes. Sabe-se que a massa óssea é influenciada pelo sexo, peso, estatura, maturação do esqueleto e localização geográfica. Todos estes fatores deveriam ser considerados na avaliação dos valores de DMO, particularmente nas crianças e adolescentes. Atraso na maturidade óssea, ossos pequenos e baixa estatura podem, segundo vários estudos, condicionar a falsos positivos na DEXA.

Nas formas moderadas a severas, a DMO da coluna lombar é geralmente muito baixa. No entanto, este grupo de doentes, atendendo à sua apresentação clínica apenas, tem indicação para receber a terapêutica com bifosfonatos. Nas formas ligeiras, a DMO pode ser igualmente baixa, mas ainda não está estabelecido o valor preditivo desses resultados.¹⁰

Embora não seja evidente a relevância da informação fornecida pela medição da DMO para o início da terapêutica com bifosfonatos, a diminuição^{10,27} ou estagnação¹⁰ dos valores de DMO em indivíduos em crescimento são, na prática clínica, considerados argumentos a favor da instituição desta terapêutica.^{10,27} Não obstante, não é ainda claro que exista algum benefício em tratar doentes assintomáticos cujo “único” problema é a DMO baixa.^{10,13}

Outra importante questão que se coloca é quando se deve iniciar a terapêutica com bifosfonatos. Parece lógico que, numa doença congénita como a OI, se deva começar o mais cedo possível com o intuito de otimizar o potencial desenvolvimento. Um pequeno grupo de doentes que receberam pamidronato nos primeiros dois anos de vida revelou resultados promissores. No entanto, é importante ter em consideração que os efeitos clínicos do

pamidronato, especialmente o alívio da dor, têm menor duração em crianças mais novas, pelo que os ciclos de infusão devem ser repetidos com maior frequência.

O efeito dos bifosfonatos é dependente do crescimento. Assim sendo, em adolescentes após a puberdade e adultos é expectável que não se verifique um benefício tão marcado quanto nos doentes mais novos.^{10,27}

5.2.6 DURAÇÃO DA TERAPÊUTICA COM BIFOSFONATOS

As consequências a longo prazo do tratamento permanecem ainda desconhecidas e o efeito do tratamento parece ser menos evidente com o aumento da duração do mesmo pelo que é compreensível o desejo de limitar o tempo de exposição dos doentes.^{18,27}

Alguns autores defendem que o pamidronato deve ser continuado durante pelo menos 2 a 3 anos. Após este período, o ganho de massa óssea diminui, pelo que, de acordo com o seguimento clínico e laboratorial, o tratamento com pamidronato, se necessário, poderá ser reiniciado ou pode optar-se pela administração do alendronato oral, cuja toma é mais cómoda.¹⁴ Em contraste, Rauch et al., em 2007, avaliaram o efeito da descontinuação do pamidronato, verificando que o ganho de massa óssea na coluna lombar alcançado no período de tratamento foi mantido durante os 2 anos após a descontinuação. Sabe-se também que o efeito da descontinuação terapêutica é mais pronunciado nos doentes durante a fase de crescimento do que nos que já alcançaram a sua altura final.¹⁸ Durante o crescimento, a DMO na metáfise óssea exposta ao tratamento é muito elevada e, quando o tratamento é descontinuado, o tecido ósseo adicionado pelo crescimento longitudinal tem uma DMO inferior, criando zonas de fraqueza óssea, suscetíveis a fratura^{18,30,42} (**Figura 16**).

Estas zonas de densidade aumentada observadas nas metáfises dos ossos longos durante a terapêutica cíclica de bifosfonatos na OI são designadas de bandas metafisárias ou “linhas de zebra”, (**Figura 17**) sendo mais pronunciadamente observados nas proximidades dos joelhos e

cotovelos e servem como marca do curso do tratamento recebido.⁴² Quando o pamidronato era administrado após o encerramento da placa de crescimento, as bandas metafisárias não ocorriam. Esta observação constitui um argumento em prol da continuação da terapêutica durante o crescimento, com o intuito de evitar a formação de longos segmentos de tecido ósseo não tratado. Contudo, mais estudos serão necessários para clarificar este ponto.



Figura 16. Radiografias do antebraço distal após descontinuação da terapêutica com pamidronato. Doente com OI tipo IV foi submetido a terapêutica com pamidronato dos 3 meses aos 2,2 anos. Cerca de 3 anos após a descontinuação da terapêutica, fraturou o rádio e a ulna junto à linha transversa formada durante a última infusão de pamidronato, na sequência de uma queda sob o membro superior direito (A). Cerca de 4 meses depois, através de um acidente semelhante, fraturou o rádio esquerdo numa localização correspondente. [adaptada da referência 18 com permissão]



Figura 17. Bandas metafisárias. Radiografia das articulações do joelho de uma doente com 7 anos de idade e OI tipo IV, demonstrando a presença de bandas metafisárias no fémur distal, tíbia e fíbula proximais, correspondendo ao número de ciclos de tratamento realizados com pamidronato. [adaptada da referência 42 com permissão]

Bachrach e Ward sugerem uma terapêutica continuada com bifosfonatos, embora numa dose inferior, em doentes em crescimento até que este se conclua ou esteja próximo da conclusão.¹⁸

A sustentar o ideal de continuação da terapêutica durante o crescimento, Zeitlin et al. demonstrou um ganho significativo de altura nos doentes sob terapêutica com pamidronato a

longo prazo em comparação com doentes com o mesmo tipo de OI não tratados. Heino et al. verificou um aumento significativo do crescimento do segmento superior do corpo após um ano com infusões de pamidronato, persistindo durante o 2º ano de tratamento.

No entanto, não é perfeitamente claro se o tratamento com este bifosfonato melhora o crescimento ou se os efeitos observados resultam da prevenção das deformidades dos ossos longos e da melhoria da morfologia dos corpos vertebrais, conduzindo à prevenção de fraturas por compressão vertebral, tal como observado por vários autores.³⁶

6. PROGNÓSTICO

A esperança de vida nos doentes com OI varia consoante o tipo de OI, ou seja, de acordo com a severidade: no tipo II, raramente sobrevivem após o período neonatal, em contraste com os indivíduos com os tipos I e IV, cuja esperança de vida é normal.¹¹

As complicações respiratórias e cardiovasculares, geralmente mais frequentes na idade adulta, constituem a causa mais comum de morbidade e mortalidade na OI.⁴

Na OI tipo I, normalmente os doentes têm uma vida normal, tendo poucas fraturas ou até mesmo nenhuma durante a sua vida, e a causa de morte não se relaciona com a OI. No entanto, os problemas cardiovasculares, como a doença valvular aórtica, e a perda auditiva são causas importantes de morbidade nestes doentes.²²

Na OI tipo II, 80% morrem na primeira semana de vida,^{11,22} dos quais mais de 60% morrem no primeiro dia de vida. Contudo, alguns morrem *in utero* ou ocorre aborto espontâneo.¹¹ Normalmente, a morte advém de insuficiência respiratória,^{11,22,25,26,30,32} decorrente de múltiplas fraturas das costelas,^{11,13,22,30} ou *flail chest* devido às costelas instáveis.^{11,22} Os doentes exibem muito frequentemente hipoplasia pulmonar. Após um ano de vida, a sobrevivência é extremamente rara e requer, geralmente, suporte intensivo com ventilação assistida contínua.³²

Na OI tipo III, a sobrevivência para além dos 30 anos é rara. As múltiplas fraturas, as quais podem ser num total de 200, as deformidades ósseas, condicionam incapacidade severa.²² A presença de cifoscoliose severa e as alterações da conformação torácica em associação com doença pulmonar restritiva e insuficiência cardíaca poderão diminuir a longevidade destes doentes.¹¹

A severidade da OI tipo IV é variável, o que torna a classificação difícil e o prognóstico variável.²²

Nas mulheres com OI, não há compromisso da fertilidade e a gravidez não se associa, na maioria dos casos, de complicações e, até à data, não foram relatados efeitos adversos decorrentes da utilização prévia à gravidez de bifosfonatos.¹¹

DISCUSSÃO

O Hospital Pediátrico de Coimbra – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (HPC–CHUC) é considerado um dos centros nacionais de referência para o tratamento da OI. Em 2005, foi realizado um estudo com 12 doentes (6 do tipo I, 4 do tipo III e 2 do tipo IV) com idades compreendidas entre os 1 e 27 anos submetidos a terapêutica semestral com pamidronato dissódico intravenoso, que cumpriram, no mínimo, quatro ciclos terapêuticos desde Janeiro de 2000. As infusões foram administradas na dose de 0,5 a 1 mg/kg/dia, em ciclos de 3 dias, de acordo com o protocolo de Glorieux et al., o esquema terapêutico mais utilizado no tratamento da OI. Adicionalmente, foi realizada suplementação com cálcio (500-1000 mg/dia) e vitamina D (300-600 UI/dia). Verificou-se uma melhoria da qualidade de vida dos doentes, da capacidade de marcha em três dos quatro doentes com marcha apoiada e diminuição da intensidade da dor em quatro dos seis doentes que apresentavam previamente queixas álgicas. Em todos os doentes com OI tipos I e IV houve aumento da DMO e em metade dos doentes com OI tipo III o mesmo se verificou. Nos outros 2 doentes com OI tipo III, verificou-se uma diminuição da DMO durante o tratamento, tendo sido colocada a possibilidade de se relacionar com a maior severidade da doença e consequente limitação de mobilidade que condiciona, conduzindo a diminuição da DMO, mesmo perante o efeito terapêutica do pamidronato. Durante o tratamento, foram detetados alguns efeitos adversos, nomeadamente febre (inferior a 39°C) em metade dos doentes durante o primeiro dia do ciclo terapêutico, hipocalcémia sintomática em 33% e flebite em dois doentes.⁴⁴

O pamidronato é a terapêutica de eleição no tratamento dos indivíduos com OI,^{19,24} sendo o fármaco melhor conhecido. Os resultados obtidos neste estudo são sobreponíveis com as séries internacionais relativamente à terapêutica com pamidronato: aumento da DMO,^{7,8,16,18,24} melhoria da capacidade funcional^{7,10,13,18,22,24,27} e alívio da dor musculoesquelética.^{8,10} Contudo, teria sido importante avaliar se se verificava diferença

significativa na incidência de fraturas, bem como nos parâmetros de remodelação óssea e a na morfologia vertebral.

Os efeitos adversos relatados também correspondem aos descritos na literatura.^{3,14,17,22,28,40} A hipocalcemia é uma complicação evitável se for garantida uma adequada suplementação com cálcio e vitamina D.⁴⁰

Em Outubro 2010, no HPC – CHUC, a unidade de Doenças Metabólicas e os serviços de Genética e Ortopedia, realizaram uma revisão do protocolo terapêutico a cumprir da OI, sugerindo a administração de pamidronato dissódico ou zolendronato. As indicações terapêuticas incluem pelo menos três fraturas por ano, colapso vertebral, deformidade severa dos ossos longos, baixa ou perda progressiva da DMO, avaliada pela DEXA.⁴⁵ Estas indicações vêm de encontro ao sugerido pelos vários autores.^{10,13,27} Contudo, em doentes assintomáticos, não é ainda claro para alguns autores que exista benefício em submetê-los a esta terapêutica.^{10,13} O tratamento é preconizado nas formas moderadas e severas da OI (tipos III-V, VII),¹⁰ sendo excluído o tipo VI por parecer não responder tão bem quanto os restantes.^{4,41} De acordo com vários autores, a razão risco/benefício dos doentes com formas ligeiras não justifica a instituição da terapêutica.^{10,17,27}

Este protocolo define também que o tratamento deverá ser iniciado o mais precocemente possível,⁴⁵ estando em concordância com a literatura, possibilitando, desta forma, otimizar o potencial de desenvolvimento destes indivíduos. Sabe-se, no entanto, que nas crianças mais novas, a duração do efeito terapêutico é menor, pelo que são necessárias infusões com menor espaçamento temporal.^{10,27}

À luz do conhecimento atual, o zolendronato não deverá ser administrado em crianças.^{11,28} O protocolo do HPC – CHUC considera que este fármaco apenas deverá ser considerado em homens com mais de 18 anos ou mulheres com mais de 18 anos e fora da idade reprodutiva.⁴⁴

A maioria das crianças, de acordo com os estudos publicados, é tratada com bifosfonatos administrados por via endovenosa.^{7,28} Vários estudos têm revelado efeitos benéficos com outros bifosfonatos endovenosos, para além do pamidronato, nomeadamente o zolendronato e o neridronato.³⁸ O zolendronato apresenta uma potência superior e eficácia mais duradoura na remodelação óssea do que os restantes bifosfonatos,^{19,28} sendo administrado em infusões de menor duração^{11,19} e necessitando de um menor número de infusões e, conseqüentemente, menor número de hospitalizações.²⁸ Contudo, a sua experiência em população pediátrica é limitada.^{11,28} O neridronato constitui outra opção terapêutica de relevo, revelando-se vantajoso face ao pamidronato na possibilidade de redução do tempo de hospitalização, permitindo a melhoria da qualidade de vida tanto para os doentes como para as suas famílias.⁷

A terapêutica oral, pelas vantagens práticas que oferece em contraste com as infusões, constitui a terapêutica preferida para muitos doentes com OI.²⁴ Contudo, permanecem muitas reticências quanto à sua aplicabilidade na prática clínica, não sendo considerado como opção terapêutica no protocolo do HPC – CHUC.⁴⁵ A baixa e variável biodisponibilidade, a incerteza da adesão à terapêutica e a possibilidade de efeitos adversos gastrointestinais justificam as dúvidas em torno desta modalidade terapêutica. Adicionalmente, a terapêutica oral expõe o esqueleto a baixas doses, mas frequentes do fármaco, em contraste com as doses altas mas de menor frequência da terapêutica endovenosa.¹⁰

Vários autores têm relatado a sua experiência com diferentes bifosfonatos orais, descrevendo aumento da DMO^{8,10,13,26} e diminuição dos marcadores de remodelação óssea.^{10,13} Não há ainda consenso quanto à eficácia deste grupo na incidência de fraturas²⁶ e parâmetros importantes como a morfologia vertebral e avaliação funcional dos doentes não revelaram melhoria significativa.¹⁰

A duração da terapêutica com bifosfonatos e a sua descontinuação são alvo de polémica na OI, conseqüência do desconhecimento dos efeitos a longo prazo. Defende-se que a

terapêutica deve ser continuada durante 2 a 3 anos, uma vez que, após este período, embora se continue a assistir a um ganho de massa óssea, este é já diminuído.¹⁴

A supressão da terapêutica, associada ao aparecimento das zonas de DMO aumentada em contraste com zonas de DMO diminuída, associa-se a um risco aumentado de fraturas.^{18,30,42} Tendo em consideração este possível risco, o protocolo elaborado pelo HPC – CHUC defende que se deva programar a suspensão de forma gradual, espaçando as administrações e diminuindo a dose. Defende também que o agravamento das queixas álgicas pode constituir uma razão para o reinício da terapêutica,⁴⁵ tal como defendido por alguns autores.¹⁴

O efeito da terapêutica com bifosfonatos no crescimento é alvo de crescente preocupação, não sendo ainda perfeitamente claro se a associação da terapêutica ao ganho em altura tem uma relação de causalidade direta ou resulta da prevenção das deformidades dos ossos longos e da melhoria da morfologia dos corpos vertebrais.³⁶

CONCLUSÃO

A OI compreende um grupo clinicamente heterogêneo de distúrbios hereditários do tecido conjuntivo, raro e complexo, caracterizado por osteopenia e suscetibilidade a fraturas e deformidades ósseas, cujo espectro clínico é amplo.

As mutações nos genes que codificam o colagénio tipo I são responsáveis por cerca de 90% dos casos de OI. Contudo, nos últimos anos têm sido descobertas formas não associadas a defeitos do colagénio tipo I.

A classificação atual da OI em sete diferentes tipos é baseada nos achados clínicos, radiológicos e histológicos e fornece informações úteis acerca do prognóstico e conduta terapêutica. A classificação nestes moldes não é fácil dada a sobreposição dos diversos achados nos diferentes tipos. Esta classificação poderá beneficiar de uma revisão, no futuro, quando os fundamentos patogénicos forem melhor compreendidos.

Não existe ainda cura para a OI e o tratamento obriga um envolvimento multidisciplinar com o intuito de prevenir e tratar as demais complicações que possam surgir. A introdução dos bifosfonatos na década de 90 como aliado na terapêutica desta entidade clínica veio alterar o curso natural da doença, constituindo atualmente a terapêutica mais comumente utilizada. No entanto, várias questões permanecem em relação à terapêutica com bifosfonatos: 1) Qual a dosagem ideal?, 2) Qual a duração ótima da terapêutica?, 3) Quais são as consequências a longo prazo da terapêutica? e 4) Quais os efeitos provenientes da descontinuação da terapêutica?

A preocupação em torno na terapêutica na OI mantém-se atual, justificando os vários estudos em curso que permitam otimizá-la.

Este trabalho revê os conceitos atuais sobre a OI, desde a etiopatogenia à terapêutica. O protocolo de tratamento da OI utilizado na HPC – CHUC reflete as diretrizes encontradas na literatura internacional.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, em primeiro lugar, ao meu orientador, o Professor Doutor Fernando Judas, pela oportunidade de desenvolver esta temática, pela orientação e correção científica.

À Dr.^a Inês Balacó, minha co-orientadora, por ter abraçado comigo este trabalho, por todas as palavras de incentivo, todo o empenho, orientação e correção científica.

À Dr.^a Paula Garcia pela simpatia e pela disponibilização do protocolo de tratamento e pela casuística realizada no Hospital Pediátrico de Coimbra – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, imprescindíveis à concretização desta dissertação.

Ao meu irmão, principal responsável pela minha perseverança em realizar este sonho, com quem aprendo todos os dias o verdadeiro significado da fraternidade.

Um agradecimento especial aos meus pais, pelo carinho e incentivo ao longo de todo o meu percurso, pelo esforço para que eu possa concretizar os meus sonhos.

Agradeço ao Furtado, por ser o meu pilar, pelo carinho e por acreditar e me fazer acreditar sempre em mim.

Aos meus amigos, família que escolhi. Sou muito grata por poder tê-los na minha vida. Em especial à Liliana e à Maria, pelo carinho e companheirismo ao longo destes anos todos e pela sua inesgotável paciência. Ao Pedro, um agradecimento especial pela disponibilidade na partilha de conhecimentos.

Agradeço a todos os que sempre acreditaram em mim. Passo a passo, o sonho vai-se tornando realidade.

BIBLIOGRAFIA

1. Burnei G, Vlad C, Georgescu I, Gavrilu TS, Dan D. Osteogenesis imperfecta: diagnosis and treatment. *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2008;16(6):356-66.
2. Bishop N, Harrison R, Ahmed F, Shaw N, Eastell R, Campbell M, et al. A randomized, controlled dose-ranging study of risedronate in children with moderate and severe osteogenesis imperfecta. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2010;25(1):32-40.
3. Castillo H, Samson-Fang L, American Academy for Cerebral P, Developmental Medicine Treatment Outcomes Committee Review P. Effects of bisphosphonates in children with osteogenesis imperfecta: an AACPDM systematic review. *Developmental medicine and child neurology*. 2009;51(1):17-29.
4. Rohrbach M, Giunta C. Recessive osteogenesis imperfecta: clinical, radiological, and molecular findings. *American journal of medical genetics Part C, Seminars in medical genetics*. 2012;160C(3):175-89.
5. van Dijk FS, Byers PH, Dalgleish R, Malfait F, Mageri A, Rohrbach M, et al. EMQN best practice guidelines for the laboratory diagnosis of osteogenesis imperfecta. *European journal of human genetics : EJHG*. 2012;20(1):11-9.
6. Germain-Lee EL. A new culprit in osteogenesis imperfecta. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2011;26(12):2795-7.
7. Semler O, Beccard R, Palmisano D, Demant A, Fricke O, Schoenau E, et al. Reshaping of vertebrae during treatment with neridronate or pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *Hormone research in paediatrics*. 2011;76(5):321-7.

8. 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. *Calcified tissue international*. 2010;87(2):120-9.
9. Van Dijk FS, Pals G, Van Rijn RR, Nikkels PG, Cobben JM. Classification of Osteogenesis Imperfecta revisited. *European journal of medical genetics*. 2010;53(1):1-5.
10. Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2008;22(1):85-100.
11. Basel D, Steiner RD. Osteogenesis imperfecta: recent findings shed new light on this once well-understood condition. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2009;11(6):375-85.
12. Wekre LL, Eriksen EF, Falch JA. Bone mass, bone markers and prevalence of fractures in adults with osteogenesis imperfecta. *Archives of osteoporosis*. 2011;6(1-2):31-8.
13. Chevrel G, Cimaz R. Osteogenesis imperfecta: new treatment options. *Current rheumatology reports*. 2006;8(6):474-9.
14. Andiran N, Alikasifoglu A, Gonc N, Ozon A, Kandemir N, Yordam N. Cyclic pamidronate therapy in children with osteogenesis imperfecta: results of treatment and follow-up after discontinuation. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*. 2008;21(1):63-72.
15. Bishop N. Characterising and treating osteogenesis imperfecta. *Early human development*. 2010;86(11):743-6.
16. Poyrazoglu S, Gunoz H, Darendeliler F, Bas F, Tutunculer F, Eryilmaz SK, et al. Successful results of pamidronate treatment in children with osteogenesis imperfecta with emphasis on the interpretation of bone mineral density for local standards. *Journal of pediatric orthopedics*. 2008;28(4):483-7.
17. Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *Lancet*. 2004;363(9418):1377-85.

18. Rauch F, Cornibert S, Cheung M, Glorieux FH. Long-bone changes after pamidronate discontinuation in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *Bone*. 2007;40(4):821-7.
19. Barros ER, Saraiva GL, de Oliveira TP, Lazaretti-Castro M. Safety and efficacy of a 1-year treatment with zoledronic acid compared with pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*. 2012;25(5-6):485-91.
20. Semler O, Cheung MS, Glorieux FH, Rauch F. Wormian bones in osteogenesis imperfecta: Correlation to clinical findings and genotype. *American journal of medical genetics Part A*. 2010;152A(7):1681-7.
21. 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 : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2010;25(6):1367-74.
22. Hackley L, Merritt L. Osteogenesis imperfecta in the neonate. *Advances in neonatal care : official journal of the National Association of Neonatal Nurses*. 2008;8(1):21-30; quiz 1-2.
23. Phillipi CA, Remington T, Steiner RD. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2008(4):CD005088.
24. Rauch F, Munns CF, Land C, Cheung M, Glorieux FH. Risedronate in the treatment of mild pediatric osteogenesis imperfecta: a randomized placebo-controlled study. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2009;24(7):1282-9.
25. Bajpai A, Kabra M, Gupta N, Sharda S, Ghosh M. Intravenous pamidronate therapy in osteogenesis imperfecta: response to treatment and factors influencing outcome. *Journal of pediatric orthopedics*. 2007;27(2):225-7.
26. Martin E, Shapiro JR. Osteogenesis imperfecta:epidemiology and pathophysiology. *Current osteoporosis reports*. 2007;5(3):91-7.

27. Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta, current and future medical treatment. American journal of medical genetics Part C, Seminars in medical genetics. 2005;139C(1):31-7.
28. Vuorimies I, Toiviainen-Salo S, Hero M, Makitie O. Zoledronic acid treatment in children with osteogenesis imperfecta. Hormone research in paediatrics. 2011;75(5):346-53.
29. Kim OH, Jin DK, Kosaki K, Kim JW, Cho SY, Yoo WJ, et al. Osteogenesis imperfecta type V: clinical and radiographic manifestations in mutation confirmed patients. American journal of medical genetics Part A. 2013;161A(8):1972-9.
30. Cheung MS, Glorieux FH. Osteogenesis Imperfecta: update on presentation and management. Reviews in endocrine & metabolic disorders. 2008;9(2):153-60.
31. Hasegawa K, Inoue M, Seino Y, Morishima T, Tanaka H. Growth of infants with osteogenesis imperfecta treated with bisphosphonate. Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society. 2009;51(1):54-8.
32. Starr SR, Roberts TT, Fischer PR. Osteogenesis imperfecta: primary care. Pediatrics in review / American Academy of Pediatrics. 2010;31(8):e54-64.
33. Hui PK, Tung JY, Lam WW, Chau MT. Osteogenesis imperfecta type V. Skeletal radiology. 2011;40(12):1609, 33.
34. Bradbury LA, Barlow S, Geoghegan F, Hannon RA, Stuckey SL, Wass JA, et al. Risedronate in adults with osteogenesis imperfecta type I: increased bone mineral density and decreased bone turnover, but high fracture rate persists. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 2012;23(1):285-94.
35. Shapiro JR, Sponseller PD. Osteogenesis imperfecta: questions and answers. Current opinion in pediatrics. 2009;21(6):709-16.

36. Heino TJ, Astrom E, Laurencikas E, Savendahl L, Soderhall S. Intravenous pamidronate treatment improves growth in prepubertal osteogenesis imperfecta patients. *Hormone research in paediatrics*. 2011;75(5):354-61.
37. Lee DY, Cho TJ, Choi IH, Chung CY, Yoo WJ, Kim JH, et al. Clinical and radiological manifestations of osteogenesis imperfecta type V. *Journal of Korean medical science*. 2006;21(4):709-14.
38. Maines E, Monti E, Doro F, Morandi G, Cavarzere P, Antoniazzi F. Children and adolescents treated with neridronate for osteogenesis imperfecta show no evidence of any osteonecrosis of the jaw. *Journal of bone and mineral metabolism*. 2012;30(4):434-8.
39. Namazi H. Intravenous pamidronate therapy in osteogenesis imperfecta: response to treatment and factors influencing outcome: a novel molecular mechanism. *Journal of pediatric orthopedics*. 2009;29(6):650-1.
40. Das RR. Hypocalcemia associated with zoledronic acid for osteogenesis imperfecta. *Hormone research in paediatrics*. 2011;76(4):291; author reply 2.
41. Land C, Rauch F, Travers R, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta type VI in childhood and adolescence: effects of cyclical intravenous pamidronate treatment. *Bone*. 2007;40(3):638-44.
42. Sukumar SP, Balachandran K, Sahoo JP, Kamalanathan S. Zebra lines in osteogenesis imperfecta on bisphosphonate therapy. *BMJ case reports*. 2013;2013.
43. Mäkitie O. Bisphosphonates in Pediatrics - More Questions than Answers. *Hormone research in paediatrics*. 2011;76:292.
44. Duarte C, Susana A, Garcia P, Seabra J, Diogo L. Terapêutica da osteogénese imperfeita com pamidronato dissódico - experiência do Hospital Pediátrico de Coimbra. *Consulta de Metabólicas e Serviço de Ortopedia do Hospital Pediátrico de Coimbra*. 2005

45. Protocolo de tratamento com bifosfonatos na osteogénese imperfeita. Hospital Pediátrico de Coimbra - Centro Hospitalar de Coimbra. Unidade de Doenças Metabólicas, Serviço de Genética e Serviço de Ortopedia. 2010.
46. *Human Collagen Mutation Database* (acedida a 10 de Março de 2014). Disponível em <http://www.le.ac.uk/depts/ge/collagen/collagen.html>.
47. Herring JA. Tachdjian's Pediatric Orthopaedics from the Scottish Rite Hospital for Children. Fourth Ed. W.B. Saunders Company. 2008. Chapter 32 Metabolic and Endocrine Bone Diseases, p. 1944-1968.
48. Weinstein SL, Flynn JM. Lovell and Winter's - Pediatric Orthopaedics. Seven Ed. Wolters Kluwer Health. 2013. Chapter 6 Metabolic and Endocrine Abnormalities, p. 152-161