



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
Instituto de Saúde Coletiva – ISC/UFBA
Programa de Pós-Graduação Mestrado Profissional em Saúde
Coletiva com área de concentração em Avaliação de
Tecnologias em Saúde

VINÍCIUS DA COSTA CARVALHO RIBEIRO

OSTEOGÊNESE IMPERFEITA: NOVAS TECNOLOGIAS NA
PREVENÇÃO DE FRATURAS – UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA DE LITERATURA

SALVADOR
2021

VINÍCIUS DA COSTA CARVALHO RIBEIRO

**OSTEOGÊNESE IMPERFEITA: NOVAS TECNOLOGIAS NA
PREVENÇÃO DE FRATURAS – UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA DE LITERATURA**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação Mestrado Profissional em Saúde Coletiva, da Universidade Federal da Bahia/Instituto de Saúde Coletiva – ISC/UFBA, com área de concentração em Avaliação de Tecnologias em Saúde.

Orientador: Gildásio de Cerqueira Daltro

SALVADOR
2021

Ficha Catalográfica
Elaboração Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva

R484o Ribeiro, Vinicius da Costa Carvalho.

Osteogênese imperfeita: novas tecnologias na prevenção de fraturas – uma revisão de literatura / Vinicius da Costa Carvalho Ribeiro. – Salvador: V.C.C. Ribeiro, 2021.

77 f.: il.

Orientador: Prof. Dr. Gildásio de Cerqueira Daltro.

Dissertação (Mestrado Profissional) - Instituto de Saúde Coletiva. Universidade Federal da Bahia.

1. Osteogênese Imperfeita. 2. Tratamentos. 3. Medicamentos. 4. Transplante de Células. I. Título.

CDU 616.71



**Universidade Federal da Bahia
Instituto de Saúde Coletiva – ISC
Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva**

Vinicius da Costa Carvalho Ribeiro

**OSTEOGÊNESE IMPERFEITA: NOVAS TECNOLOGIAS NA PREVENÇÃO
DE FRATURAS – UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE LITERATURA.**

A Comissão Examinadora abaixo assinada, aprova a Dissertação, apresentada em sessão pública ao Programa de Pós-Graduação do Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia.

Data de defesa: 26 de abril de 2021

Banca Examinadora:

Prof. Gildásio de Cerqueira Daltro– FMB/UFBA

Profa. Jane Mary de Medeiros Guimarães – UFSC

Prof. Mário Castro Carreiro – FMB/UFBA

Prof. Vinicius de Araújo Mendes– FE/UFBA

Salvador
2021

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho às pessoas mais presentes em minha vida: Minha mãe, pelo exemplo de vida que é. Meu pai, o mais generoso de todos os pais.

Meus irmãos, Leonardo e Martha, pelo incentivo de sempre.

Minha companheira de todas as horas, Thaynã, por estar ao meu lado nos melhores, e, também, nos mais difíceis, momentos de minha vida.

Pedro, meu maior PRESENTE!

Amo vocês!

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, por ter me iluminado em mais uma jornada e, finalmente, a todos que, de uma forma ou de outra, me ajudaram a chegar até aqui.

Posteriormente, agradeço ao Dr. Gildásio de Cerqueira Daltro, meu orientador, pelo incentivo e pela oportunidade de participar desse programa de mestrado. Acreditando no meu trabalho, deu-me a liberdade necessária dividindo comigo as expectativas e conduzindo a maiores reflexões e desta forma enriqueceu-o. Minha especial admiração e gratidão. Parabéns pelo grau de compromisso e dedicação com a Ortopedia do Hospital Universitário Prof Edgar Santos/Universidade Federal da Bahia. Meus agradecimentos por tantas contribuições, por me abrir as portas deste Serviço e me permitir chegar a esse momento.

Aos meus queridos colegas do Mestrado, pelos momentos de convívio, risos, trocas e afetos. Com muita saudade, obrigado.

A Secretaria Acadêmica, em especial a Sônia Malheiros, pela eficiência, dedicação e simpatia.

A todos os professores que participaram desta jornada, sempre solícitos, meus sinceros agradecimentos.

A todos os colegas de trabalho, sem distinção. Sou-lhes bastante grato.

Agradeço aos membros da banca, Jane Mary de Medeiros, Mario Castro Carreiro e Vinicius de Araújo Mendes, pela forma acolhedora que me trataram desde a Qualificação do Projeto, até essa fase final do processo.

A minha família pela compreensão e pelo apoio nos momentos mais difíceis, mesmo naqueles em que precisei me ausentar, na busca de conciliar trabalho, estudo e o nosso convívio.

Meus agradecimentos.

Gratidão é a palavra.

Há homens que lutam um dia e são bons.
Há outros que lutam um ano
e são os melhores.
Há os que lutam muitos anos
e são muito bons.
Porém, há os que lutam toda vida.
Esses são os imprescindíveis.

(Bertolt Brecht)

RESUMO

Esta pesquisa tem por objetivo identificar na literatura novas tecnologias: tratamento cirúrgico/medicamentoso para prevenção de fraturas nos indivíduos acometidos pela osteogênese imperfeita. Para tanto, traçou-se como objetivos específicos os seguintes: analisar os aspectos bioquímicos da Osteogênese Imperfeita, em consonância com o diagnóstico e diagnóstico diferencial da patologia; identificar, na literatura nacional, as perspectivas do uso da terapia gênica e da terapia celular, quanto aos avanços e incorporação nos serviços públicos junto ao sistema único de saúde (SUS) e privados de saúde, investigando as barreiras/limitações; e discutir o que já tem descrito na literatura internacional sobre as que envolvem futuras perspectivas da terapia gênica e da terapia celular. Discute-se na literatura em torno da OI em relação ao que há na atualidade para a prevenção das fraturas, bem como mostrar quais medicamentos, órteses e técnicas cirúrgicas que podem ser usadas, enfatizando a importância da discussão do emprego de novas tecnologias utilizadas nesta prevenção e tratamento de fraturas, possibilidade do uso da terapia gênica e das células tronco, na terapia da OI. Buscando responder aos questionamentos de quanto a prevenção de fraturas na osteogênese imperfeita, o que vem sendo indicado na literatura nacional e internacional, quais os tratamentos medicamentosos utilizados, na atualidade; se o uso de órteses, tratamentos cirúrgicos e utilização de hastas intramedulares vêm sendo utilizados na prevenção das fraturas e se a terapia gênica e a terapia celular são opções para o futuro, a metodologia adotada foi a revisão sistemática de literatura, utilizando a base de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), PubMed e Cochrane Library, para coleta nos meses de julho a setembro de 2020, com estudos dos últimos dez anos, junto a 359 artigos publicados em português, inglês, francês e espanhol. 227 artigos estavam duplicados, 45 foram rejeitados, sendo 87 aceitos. Destes após leitura do texto completo foram incluídos 26 para a pesquisa sistemática. Trata-se de uma pesquisa do tipo exploratória, descritiva e explicativa, de natureza qualitativa. Os resultados obtidos levaram a conclusão de que os autores analisados mencionaram que o diagnóstico pode ocorrer ainda intra-útero com exames complementares. O quadro clínico da OI se caracteriza por elasticidade com frouxidão cápsulo-ligamentar, fragilidade óssea, tendência aumentada ao sangramento, fâscies triangular, alterações da pele, hérnia inguinal, defeitos congênitos tardios, retardo mental, cor azulada da esclera, surdez, entre outros, necessário se faz compreender o tipo de deformidades esqueléticas, para proceder ao tratamento mais adequado. Concluíram, por unanimidade que mesmo sendo rotina a utilização de medicações a base de bisfosfonatos no tratamento da OI, outras modalidades potenciais de tratamento podem incluir terapia genética ou transplante de células mesenquimais, onde há unanimidade pelos autores analisados de que a cirurgias de terapia se mostra como uma possibilidade de tratamento que não foca apenas no controle sintomático, mas em tratamento efetivo da patologia.

Palavras chave: Osteogênese imperfeita. Tratamentos. Medicamentos. Transplante de células.

ABSTRACT

This research aims to identify new technologies in the literature: surgical / drug treatment to prevent fractures in individuals affected by osteogenesis imperfecta. To do so, the following objectives were outlined: to analyze the biochemical aspects of OI, in line with the differential diagnosis and diagnosis of the pathology; to identify, in the national literature, the perspectives of the use of gene therapy and cell therapy, regarding the advances and incorporation in public services in the Unified Health System (SUS) and private health, investigating the barriers / limitations; and to discuss what has already been described in the international literature about those that involve future perspectives of gene therapy and cell therapy. There is a discussion in the literature about OI in relation to what currently exists for the prevention of fractures, as well as showing which drugs, orthoses and surgical techniques that can be used, emphasizing the importance of discussing the use of new technologies used in this prevention and treatment of fractures, possibility of using gene and stem cell therapy in OI therapy. Seeking to answer the question of how much to prevent fractures in imperfect osteogenesis, what has been indicated in the national and international literature, which drug treatments are used today? Use of orthoses, surgical treatments and use of intramedullary nails have been used to prevent fractures and if gene therapy and cell therapy are options for the future, the methodology adopted was the systematic review of literature, using the database of the Library Virtual Health (VHL), PubMed and Cochrane Library, for collection between July and September 2020, with studies from the last ten years, along with 359 articles published in Portuguese, English, French and Spanish. 227 articles were duplicated, 45 were rejected, 87 were accepted. Of these, after reading the full text, 26 were included for systematic research. It is an exploratory, descriptive and explanatory research, of a qualitative nature. The results obtained led to the conclusion that the analyzed authors mentioned that the diagnosis can still occur in utero with complementary exams. The clinical picture of OI is characterized by elasticity with capsule-ligament laxity, bone fragility, increased bleeding tendency, triangular facies, skin changes, inguinal hernia, late birth defects, mental retardation, bluish sclera color, deafness, among others, it is necessary to understand the type of skeletal deformities in order to proceed with the most appropriate treatment. They unanimously concluded that even though the use of bisphosphonate-based medications is routine in the treatment of OI, other potential treatment modalities may include gene therapy or mesenchymal cell transplantation, where there is unanimity by the analyzed authors that therapy surgeries are shown as a treatment possibility that focuses not only on symptomatic control, but on effective treatment of pathology.

Keywords: Osteogenesis imperfecta. Treatments. Medicaments. Cell transplantation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Anomalias histológicas ósseas na OI	13
Figura 2	Protocolo de Pesquisa PRISMA	23
Figura 3	Diagrama da Revisão Sistemática, considerando o Protocolo PRISMA	24
Figura 4	Fraturas por compressão vertebral em doentes com OI tipo I	32
Figura 5	Escoliose	33
Figura 6	Paciente com OI tipo I	33
Figura 7	OI tipo II	34
Figura 8	OI tipo III, deformidades ósseas	35
Figura 9	OI tipo IV	37
Figura 10	Calcificação da membrana interóssea radioulnar	38
Figura 11	Estrutura do colágeno	40
Figura 12	Múltiplos ossos wormianos	51

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Classificação da OI	28
Quadro 2	Resumo das características clínicas e padrão de herança genética para os diferentes tipos de OI	29
Quadro 3	Classificação da OI, segundo Sillence	30
Quadro 4	Resumo explicativo das principais diferenças entre OI e Osteoporose juvenil idiopática	46
Quadro 5	Base principal no manejo clínico do tratamento de pacientes diagnosticados com OI	50

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Artigos selecionados para a revisão sistemática de literatura, em ordem cronológica, sobre OI	52
Tabela 2	Artigos selecionados para a revisão sistemática de literatura: Estudo sobre a importância e conhecimento da OI	73
Tabela 3	Artigos selecionados para a revisão sistemática de literatura: Tratamentos farmacológicos dispensados para a OI	74
Tabela 4	Artigos selecionados para a revisão sistemática de literatura: Cirurgia com células-tronco para a OI	77

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
1.1	PERGUNTA DE INVESTIGAÇÃO	15
1.2	JUSTIFICATIVA	16
1.3	OBJETIVOS	18
1.3.1	Objetivo Geral	18
1.3.2	Objetivos Específicos	18
1.4	MATERIAIS E MÉTODOS	19
1.4.1	Tipo de Estudo	19
1.4.1.1	Objetivos do Estudo: Exploratória, Descritiva e Explicativa	19
1.4.1.2	Quanto aos Procedimentos Técnicos	20
1.4.1.3	Quanto à Natureza	20
1.4.2	CrITÉrios de Inclusão e Exclusão	21
1.4.3	Técnica de coleta	21
1.4.4	Plano de Análise dos Dados	22
2	REVISÃO DE LITERATURA	25
2.1	OSTEOGÊNESE IMPERFEITA (OI)	25
2.1.1	Histórico e Definição	25
2.1.2	Epidemiologia da Osteogênese Imperfeita	27
2.2	CLASSIFICAÇÃO DA OSTEOGÊNESE IMPERFEITA	28
2.2.1	Classificação da Osteogênese Imperfeita, Segundo Sillence	29
2.2.2	Manifestações da Osteogênese Imperfeita	31
2.2.2.1	OI Tipo I	31
2.2.2.2	OI Tipo II	34
2.2.2.3	OI Tipo III	35
2.2.2.4	OI Tipo IV	36
2.2.2.5	OI Tipo V	37
2.2.2.6	OI Tipo VI	39
2.2.2.7	OI Tipo VII	39
2.2.2.8	OI Tipo VIII	40
2.3	ASPECTOS BIOQUÍMICOS DA OSTEOGÊNESE IMPERFEITA	40
2.4	DIAGNÓSTICO E DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DA OSTEOGÊNESE IMPERFEITA	44
2.5	TRATAMENTO E TERAPÊUTICA DA OSTEOGÊNESE IMPERFEITA	46
3	RESULTADOS E DISCUSSÃO	52
4	CONSIDERAÇÕES FINAIS	64
5	REFERÊNCIAS	67

1 INTRODUÇÃO

Considerada como uma doença rara e hereditária, a osteogênese imperfeita (OI) afeta o tecido conjuntivo, levando não somente às frequentes fraturas, mas, também, alterações posturais, deformidades e inabilidades, alterações na córnea e esclera e diversos outros sintomas. Compreendida na literatura como doença genética, afeta a estrutura e a função dos tecidos que contêm colágeno, com aproximada incidência de 1 a cada 10.000 nascimentos, sendo o padrão de herança autossômico dominante o mais frequente, conforme mostrados nos estudos de Glorieux (2008).

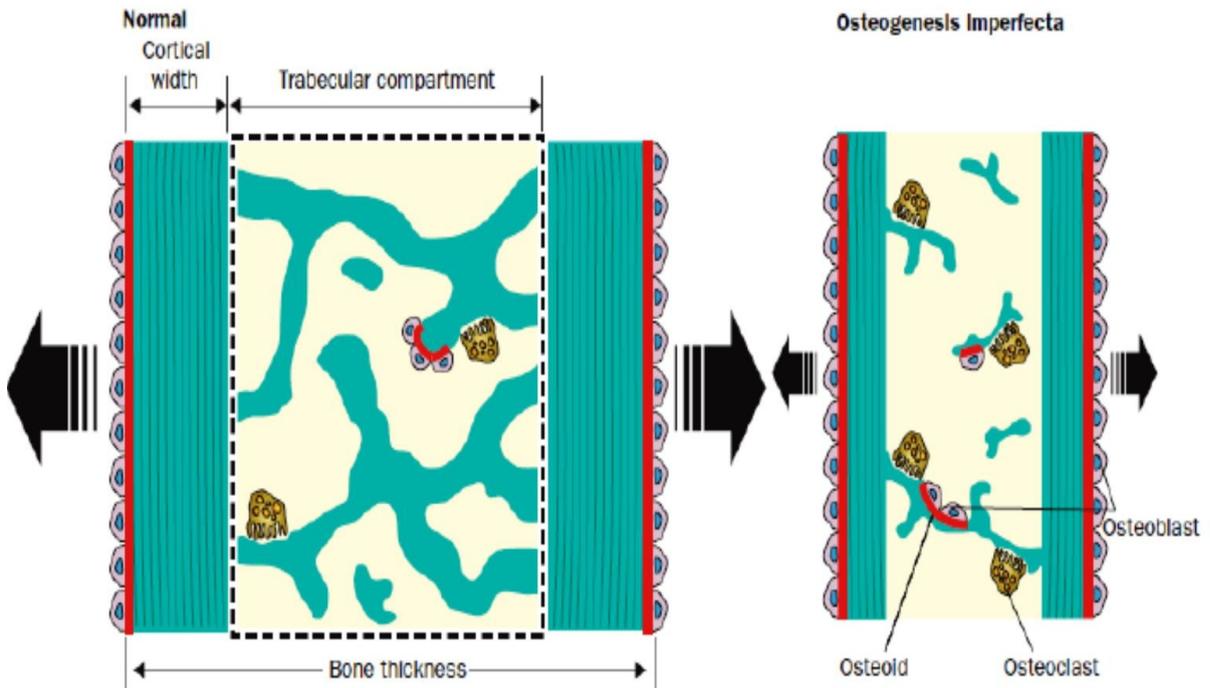
Anteriormente, descreveu Junqueira e Carneiro (2013) ser o tecido ósseo o responsável pelas funções primordiais como sustentação, proteção e locomoção do corpo; no entanto, para que tenha plena função, necessário que esteja em remodelação constante.

Nos estudos de Andia, Cerri e Spolidorio (2006), a partir da análise macroscópica, observou que o tecido ósseo se encontrava disposto no formato compacto na região periférica do osso, denominada de cortical, da qual é circundada pelo perióstio que tem a função de conferir resistência a este tecido. Já em relação ao osso esponjoso ou trabecular sua disposição se encontra em rede de trabéculas das quais são interligadas, abrigando a medula óssea.

Considerando o aspecto microscópico, os estudos de Junqueira e Carneiro (2013), feitos anteriormente, mostraram ter a constituição através de uma matriz celular (osteoclastos, osteoblastos, osteócitos e células de revestimento ósseo), componentes orgânicos (proteínas colágenas), componentes inorgânicos (fosfato de cálcio organizados em cristais de hidroxiapatita, magnésio, bicarbonato, sódio e potássio). Na homeostase duas células têm um papel importante e fundamental, sendo estes os osteoblastos e os osteoclastos.

Observa-se a existência de redução, de forma individual, da produção de osso pelos osteoblastos; no entanto, é superior ao normal o número de osteoblastos, no qual 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 aumentada, conforme mostrado na Figura 1, descrita por Rauch e Glorieux (2014).

Figura 1 – Anomalias histológicas ósseas na OI



Fonte: Rauch e Glorieux (2014).

Observa-se que o osso na OI tem uma espessura menor do que o normal, devido à formação óssea periosteal lenta, como já mencionado.

Complementando, os referidos autores descrevem que os osteoblastos são células mononucleadas, cuboides ou ligeiramente alongadas, com a finalidade de formar continuamente uma camada celular sobre a superfície óssea que está sendo formada. Salientaram Junqueira e Carneiro (2013) que as células têm a responsabilidade de produzir a matriz orgânica do osso, incluindo nesta construção sua mineralização. Já em relação aos osteoclastos compreendem as células multinucleadas, que se formam mediante a fusão de monócitos, cujas características advêm da citoquimicamente, em face de apresentarem enzimas, tais como fosfatase ácida resistente ao tartarato que promovem a desmineralização e a degradação da matriz óssea o que, por consequência, permite a constante remodelação óssea (JUNQUEIRA, CARNEIRO, 2013).

Há unanimidade entre os autores (KANNO; OLIVEIRA, 2009; WATZL; ABREU; KRUSE, 2009; MELLO; MOREIRA, 2010) que de a OI é uma síndrome de complexidade variável que incide em um conjunto de alterações genéticas às quais advêm da mutação de genes que produzem o colágeno. Em assim sendo, se caracteriza como uma doença hereditária que acomete o tecido conjuntivo onde de

forma genética afeta o colágeno do tipo I, que tem a representatividade de mais de 90% do colágeno tecidual total, sendo, também, responsável por 70% a 80% do peso seco dos tecidos fibrosos densos, cujo princípio consiste na formação do sistema musculoesquelético.

Os estudos de Santili et al. (2005) mostraram que considerando a genética, na OI, observa-se um grande número de mutações descritas em diversos estudos; todavia, comumente tem-se como padrão de herança o autossômico dominante, podendo este ser, com menor frequência e/ou recessivo. Suas alterações ocorrem através das mutações nos cromossomos 7 e 17; e, mais especificamente, nos Loci COL1A1 e COL1A2, possibilitando a ocorrência da substituição da glicina por um outro aminoácido. Observa-se, também, que nos referidos Loci, a ocorrência das mutações é que determinam a OI; todavia, é possível que incida em outras doenças, como a síndrome de Ehlers-Danlos dos tipos VIIA ou VIIB.

Sobre essa questão observou-se nos estudos de Kanno e Oliveira (2009) que 95% dos casos as mutações no gene COL1A1 ou COL1A24 dos quais são resultados de alterações quantitativas e/ou qualitativas na síntese de colágeno do tipo I. tem-se, então, que todos os tecidos ricos em colágeno, como tendões, fâscias, dentina, córnea e esclera, dentre outros, podem ser afetados, vindo, dessa forma, ocasionar deficiência de crescimento corporal, hipermobilidade articular, esclera azulada e perda de audição.

O entendimento é de que a manifestação clínica principal da OI consiste na fragilidade óssea, que, de forma frequente, tem associação direta não somente com a osteoporose, mas com escoliose e as deformidades ou arqueamento de ossos longos. (KANNO; OLIVEIRA, 2009).

Atrelado a isso, Kanno e Oliveira (2009) salientam que pode a OI estar associada ou não à dentinogênese imperfeita. Esse entendimento advém das alterações craniofaciais onde estas podem ser representadas por uma maior incidência de mordida aberta ou cruzada anterior e/ou posterior, mordida do tipo Classe III de Angle, bossas frontais proeminentes e hipodesenvolvimento do terço médio da face, onde passa a existir um comprometimento, que pode ser em maior ou menor grau, do crescimento de todos os ossos faciais, em consonância com a severidade da doença.

Por isso, inclusive, como citado anteriormente, os estudos de Santili et al. (2005) mostraram que se trata a OI de uma doença de apresentação clínica rara,

heterogênea e variável, com ocorrência de um caso em cada 15.000 a 20.000 nascidos vivos, tendo como prevalência de 1 em 200.000 indivíduos, inexistindo citações e estudos na literatura relacionado ao predomínio da raça ou sexo.

Tanto Santili et al. (2005) quanto Watzl, Abreu e Kruse (2009) foram enfáticos em afirmar que no quadro laboratorial, se acha a fosfatase alcalina sérica aumentada muito frequentemente. Todavia, não foi observado nenhum tipo de alterações nos níveis sistêmicos do cálcio, fósforo, hormônio da paratireóide ou mesmo da vitamina D. Porém, habitualmente, o diagnóstico é feito mediante a história clínica, o aspecto ao exame físico e constatações radiográficas.

Corroboram com o mesmo entendimento Watzl, Abreu e Kruse (2009); Kanno e Oliveira (2009) e Lyra (2010), quando afirmaram ser o sistema de Sillence, Senn e Danks, o mais usado para proceder à classificação da OI, onde existem quatro tipos distintos de osteogênese, variando com o grau de severidade, progressão, subtipos, e conforme a associação ou não com a dentinogênese imperfeita. No entanto, posteriormente, foram pospostos mais três novos tipos, quando se considerou as características histológicas.

Entretanto, a problemática da discussão em torno da OI está em relação ao que diz a literatura acerca do que há na atualidade para a prevenção das fraturas, bem como indicar quais medicamentos, órteses e técnicas cirúrgicas que podem ser usadas.

Assim, dentro desse contexto, é também objeto desse estudo a discussão, a partir da literatura, das novas tecnologias utilizadas nesta prevenção e tratamento de fraturas, possibilidade do uso da terapia gênica e das células tronco, na terapia da osteogênese imperfeita.

1.1 PERGUNTAS DE INVESTIGAÇÃO

Quanto a prevenção de fraturas na osteogênese imperfeita, o que vem sendo indicado na literatura nacional e internacional? Quais os tratamentos medicamentosos utilizados, na atualidade? Uso de órteses, tratamentos cirúrgicos e utilização de hastes intramedulares vêm sendo utilizados na prevenção das fraturas? A terapia gênica e a terapia celular são opções para o futuro?

1.2 JUSTIFICATIVA

A justificativa para discussão parte necessariamente do entendimento acerca de ser a OI uma doença rara do tecido conjuntivo, consistindo na existência de um defeito na formação de uma das maiores proteínas estruturais do osso: o colágeno tipo I. De acordo com Cotran, Kumar e Collins (2001) mostraram que os ossos das pessoas que apresentam OI tem facilidade para quebrar, com traumas de baixa energia ou, até mesmo, de forma espontânea, em fraturas sem causa aparente.

A relevância do estudo compreende que a incidência tem uma média de ocorrência de 1 em cada 20.000 nascidos vivos. No cenário brasileiro, a estimativa é da existência de aproximadamente 12.000 portadores e inexistente na literatura abordagem sobre o predomínio relacionada à raça ou ao sexo. Estudos feitos por Santili et al. (2005) mostraram ainda que a mulher com OI que fica grávida pode experimentar desde uma gravidez sem problemas até mesmo uma cheia de dificuldades e complicações. Mas, sobre o feto acometido por OI, o entendimento de Johnson (2009) é de que pode o desenvolvimento e o parto ocorrer com mínimas complicações, contudo nos casos mais graves estes bebês podem sofrer múltiplas fraturas, sobrevivendo por poucas horas, com risco, inclusive, de morte intra-útero.

Tanto Santili et al. (2005) quanto Johnson (2009) são enfáticos em afirmar que genitores com um filho afetado por OI tem 50% de chance a ter um segundo filho acometido pela mesma doença, considerando as formas dominantes, 25% para as formas recessivas e podendo ocorrer também de forma esporádica sem precedentes familiares.

O diagnóstico pode ocorrer ainda intra-útero com exames complementares que são utilizados para detectar a OI no pré-natal, são eles: ultrassonografia obstétrica, ressonância magnética, além de exames invasivos (ASSIS; PLOTKIN; GLORIEUX et al., 2002). Após o nascimento, os estudos feitos por Santili et al. (2005) mostraram que em pacientes com OI, a densidade óssea apresenta diminuição, onde a comprovação pode ser diagnosticada através da Desintometria Óssea. Outros exames usados para o diagnóstico incluem a tomografia computadorizada ou métodos radiográficos.

O quadro clínico da OI se caracteriza por elasticidade com frouxidão cápsulo-ligamentar, fragilidade óssea, tendência aumentada ao sangramento, fásclies

triangular, alterações da pele, hérnia inguinal, defeitos congênitos tardios, retardo mental, cor azulada da esclera, surdez, entre outros, necessário se faz compreender o tipo de deformidades esqueléticas, para proceder ao tratamento mais adequado.

No pacientes acometidos pela OI, o tratamento ortopédico tanto para as fraturas, quanto das correções das deformidades, está pautado em cirurgias de grande porte como as osteotomias múltiplas e sequenciais associada a estabilização óssea, a partir da utilização de variados tipos de implantes para osteossíntese, conforme mostrado nos estudos de Watzl, Abreu e Kruse (2009).

Sobre essa questão, reportando-se aos estudos de Santili et al. (2005) ficou demonstrado que, de forma frequente, as deformidades esqueléticas compreendem predominantemente os membros inferiores, sendo decorrentes de fraturas de repetição e viciosamente consolidadas. Importa mencionar que pode ocorrer nos casos mais graves da doença deformidades da coluna vertebral, acometendo entre 20 a 40% dos pacientes com a mais que é comum a escoliose, na qual contribui para a baixa estatura, sendo responsável, também, pela diminuição da capacidade cardiopulmonar, o que, por consequência, limita a expectativa de vida dos doentes. Pode vir a ocorrer também cifose e espondilolistese, o que torna importante buscar as tecnologias atuais que têm sido utilizadas no tratamento e prevenção das fraturas e conseqüentemente destas deformidades.

Atrelado a isso, os estudos de Belangero, mostraram que as novas perspectivas trazidas pela haste telescopadas para o tratamento dos pacientes com OI, passou pela crescente tendência de uso, substituindo os implantes não extensíveis. Desde a década de 1960 até a atualidade, existe um predomínio para a utilização das hastes extensíveis no tratamento dos pacientes com OI, sobretudo, posterior a década de 1980, justificado a discussão.

Ademais, importa discutir a temática por compreender que, com o tratamento dispensado, a criança com OI terá melhor qualidade de vida e maior chance de ter um desenvolvimento funcional e independência nas suas atividades diárias, próximo ao adequado a sua idade, na medida em que, conforme mostrado nos estudos de Tachdjia (1995), esta receber orientações, adaptações adequadas e boa orientação ao cuidador sobre a patologia para que tenha os efetivos cuidados.

Nesta investigação, a justificativa se pauta em apontar, através da literatura, a prevenção e o tratamento dispensado para a OI, na atualidade. E, em se tratando de uma revisão sistematica, o entendimento é de que, este trabalho, poderá contribuir

para a investigação científica na área de saúde coletiva, sobretudo, porque esses tipos de revisões são considerados como estudos observacionais retrospectivos ou estudos experimentais de recuperação, permitindo, dessa forma, uma análise crítica acerca a literatura já existente.

Sobre outra vertente, a revisão sistemática de literatura, possibilita a testagem das hipóteses, objetivando o levantamento da reunião e avaliação crítica da metodologia da pesquisa (conforme descrita em item próprio), possibilitando a sintetização dos resultados de diversos estudos primários.

Dentro desse contexto, na medida em que busca dar resposta a uma pergunta de investigação, sendo esta claramente formulada, a utilização dos métodos sistemáticos e explícitos não somente recupera, mas, também, seleciona e, principalmente, avalia os resultados de estudos relevantes, que nesta pesquisa, em específico, possibilita a reunião e sistematização dos dados dos estudos primários (unidades de análise), sendo, portanto, relevante para nosso estudo, por ainda, ser considerada a evidência científica de maior grandeza, possibilitando a indicação de ações para a tomada de decisão na prática clínica.

Ademais, o entendimento é de que a produção de conhecimentos acerca da temática poderá beneficiar profissionais da área da saúde e indivíduos acometidos, o que também resultará na integração do profissional junto a pessoa com essa patologia e dos seus familiares.

1.3 OBJETIVOS

1.3.1 Objetivo Geral

Identificar na literatura novas tecnologias para o tratamento cirúrgico/medicamentoso para prevenção de fraturas nos indivíduos acometidos pela osteogênese imperfeita.

1.3.2 Objetivos Específicos

- Analisar os aspectos bioquímicos da OI, em consonância com o diagnóstico e diagnóstico diferencial da patologia.
- Identificar, na literatura nacional, as perspectivas do uso da terapia gênica e da terapia celular, quanto aos avanços e incorporação nos serviços públicos junto ao sistema único de saúde (SUS) e privados de saúde, investigando as barreiras/limitações.
- Discutir o que há descrito na literatura internacional sobre as novas técnicas que abordam a terapia gênica e a terapia celular, além das perspectivas futuras para esses tratamentos.

1.4 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de revisão sistemática de literatura, cuja busca e análise dos artigos foi realizada nas bases de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), PubMed e Cochrane Library. Considerando o que descreve a literatura acerca do que existe de novas tecnologias para terapêutica da OI, quanto ao tratamento medicamentoso, a prevenção de fraturas e se há espaço para uso de órteses, tratamentos cirúrgicos e o uso de hastes utilizadas, na atualidade.

1.4.1 Tipo de Estudo

Em relação ao tipo de estudo este compreende: quanto aos objetivos, quanto aos procedimentos técnicos e quanto a natureza. Estes se encontram descritos a seguir.

1.4.1.1 Objetivos do estudo: Exploratória, Descritiva e Explicativa

Em relação aos objetivos, esta pesquisa é exploratória porque proporcionará maior familiaridade com a abordagem do problema, sobretudo, porque envolverá o levantamento bibliográfico acerca da problemática e da

temática. É descritiva porque visa descrever as características relacionadas ao tratamento medicamentoso, a prevenção de fraturas e além das órteses, os tratamentos cirúrgicos e os tipos de hastes utilizadas quando na OI. A peculiaridade desse tipo de pesquisa para o estudo está na observação acerca do que diz a literatura sobre a temática.

E, por fim, é uma pesquisa explicativa porque visa a identificação dos fatores que determinam ou que vão contribuir para a ocorrência dos fenômenos acerca dos tratamentos e novas tecnologias utilizadas na OI, com a finalidade de aprofundar o conhecimento da realidade, para explicar a razão e a forma como são empregadas essas novas tecnologias de tratamento.

1.4.1.2 Quanto aos Procedimentos Técnicos

Trata-se de revisão sistemática de literatura, cuja busca e análise dos artigos foi realizada nas bases de dados BVS, PubMed e Cochrane Library, nos meses de julho a setembro do corrente ano, utilizando estudos dos últimos dez anos.

1.4.1.3 Quanto à Natureza

Esta pesquisa é de natureza qualitativa. O ponto de partida não foi a sua representatividade numérica, mas, sim, o aprofundamento da compreensão de um grupo social, que no caso em específico, de pacientes diagnósticos com OI e tratamentos dispensados.

A natureza qualitativa consistiu em discutir a expressão, do que vem sendo praticado e descrito na literatura acerca das novas tecnologias utilizadas no diagnóstico da OI, no tocante ao tratamento medicamentoso, a prevenção de fraturas e as órteses, os tratamentos cirúrgicos e os tipos de hastes usadas.

Assim, não se teve a pretensão de quantificar valores e muito menos promover trocas simbólicas que sejam submetidas à prova de fatos, pois os dados analisados foram não métricos (suscitados e de interação), se valeu de diferentes abordagens.

1.4.2 Critérios de Inclusão e Exclusão

Publicados no idioma português, inglês, francês e espanhol, foram adotados os seguintes critérios de inclusão: o delineamento do estudo se constituiu como um *coorte* (ou resultado de um estudo de *coorte*); ensaio clínico; estudo transversal; caso controle; revisões de literatura; e meta-análises.

Como critérios de exclusão artigos editoriais, relatos e séries de casos, pesquisas publicadas como resumos de eventos.

1.4.3 Técnica de Coleta

Para o resultado da pesquisa foram selecionados os descritores “Prevention” AND “fracture” AND “Osteogenesis Imperfecta”; “surgical treatment” AND “drug therapy FROM Osteogenesis Imperfecta”; “gene therapy” OR “cell therapy” AND “Osteogenesis Imperfecta”, utilizando os seguintes filtros: “Publication Date” – in the last 10 years; “Species – Humans”; Language “English” AND “Portuguese” AND “Spanesh” AND “French”.

Na pesquisa de busca para a revisão sistemática na literatura científica, a mesma compreendeu os meses de julho a setembro de 2020, utilizando palavras-chave correlacionadas a objeto de estudo, com base na metodologia acima descrita em consonância com o método usado para o Fluxo de Pesquisa Sistemática (FERENHOF, FERNANDES, 2016).

Posteriormente, foi realizada uma pesquisa sequencial no banco de dados da BVS, PubMed e Cochrane Library, quando foi feita elaborada uma Tabela com as cadeias de pesquisa, o número de artigos na cadeia de pesquisa e os artigos selecionados que farão parte da revisão sistemática. A seleção dos artigos aos quais foram utilizados na aplicação da combinação das palavras-chaves/cadeias, com correspondência aos seguintes critérios de inclusão pré-estabelecidos (Item 1.4.2).

Para minimizar erros e reduzir o potencial de viés, além do próprio autor (V.C.C.R.), outro médico especialista com Mestrado em Biotecnologia e Doutorando em Biotecnologia (B.A.F.M.F.) participou da busca e seleção de artigos de forma independente. As divergências foram resolvidas através do consenso entre os avaliadores.

1.4.4 Plano de Análise dos Dados

Os materiais coletados foram catalogados por temática e fichados conforme abordagem, com a finalidade de atendimento aos critérios descritos nos objetivos específicos, bem como visando responder aos problemas de pesquisa elencados.

Essa forma planejada da coleta dos dados possibilitou chegar uma melhor compreensão acerca do emprego de novas tecnologias utilizadas no diagnóstico da OI, no tocante ao uso de medicamentos, na prevenção de fraturas e possibilidade do uso das órteses, tratamentos cirúrgicos e de hastes intramedulares.

Assim, para a revisão sistemática foram realizadas pesquisadas sequenciais nos bancos de dados do BVS, PubMed e da Cochrane Library, sistematizadas na cadeia de pesquisa.

PubMed é um motor de busca de livre acesso à base de dados MEDLINE de citações e resumos de artigos de investigação em biomedicina. Oferecido pela Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos, que tem ao redor de 4.800 revistas publicadas aos Estados Unidos e em mais de 70 países de todo o mundo desde 1966 até a atualidade.

O BVS abrange artigos publicados, também, pela MEDLINE, incluindo a Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), dentre outras bases. A LILACS é considerada como a mais importante e abarcadora base de dados especializada na área da saúde, com literatura científica e técnica de 26 países da América Latina e do Caribe com acesso livre e gratuito. Aproximadamente 900 mil de registros de artigos de revistas com revisão por pares, teses e dissertações, documentos governamentais, anais de congressos e livros. Mais de 480 mil deles disponíveis com *link* de texto completo em acesso aberto.

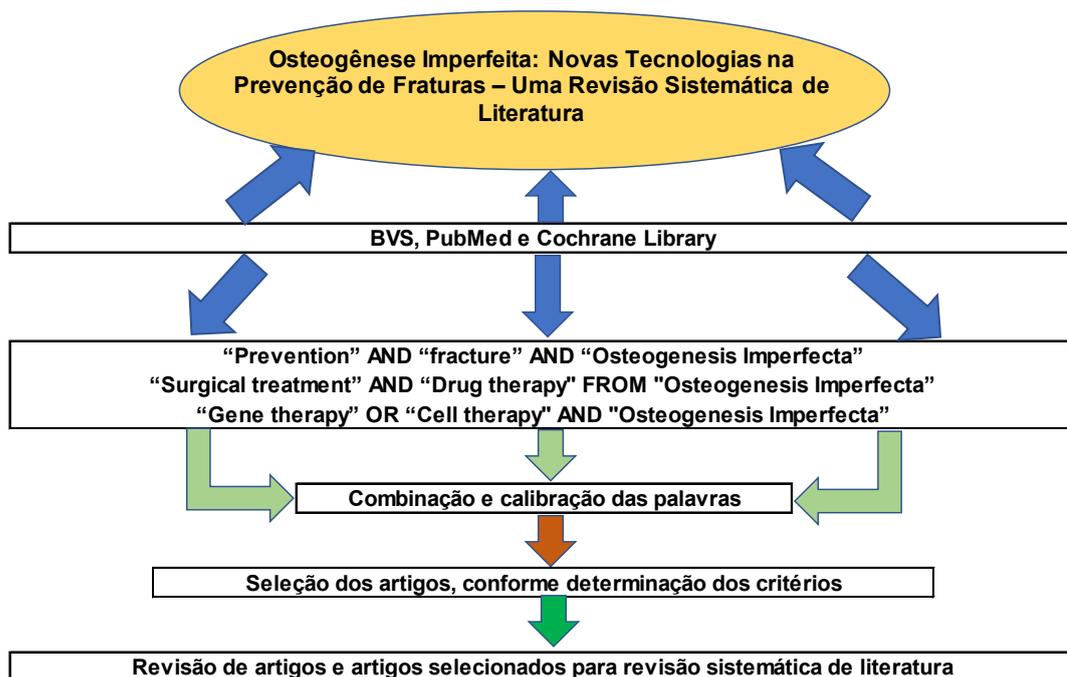
A BVS é mantida e atualizada por uma rede composta por mais de 600 instituições de ensino, governo e pesquisa em saúde e coordenada pela BIREME, pela Organização Pan-americana de Saúde (OPAS) e Organização Mundial de Saúde (OMS). Sua utilização é partir dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), com descritores e sinônimos contextualizados à produção científica da região, com categorias específicas de Saúde Pública, Homeopatia, Vigilância Sanitária e Ciência e Saúde.

A Cochrane Library (em homenagem a Archie Cochrane) é uma coleção de bancos de dados em medicina e outras especialidades de saúde fornecidas pela

Cochrane e outras organizações. Em seu núcleo está a coleção de Revisões Cochrane, um banco de dados de revisões sistemáticas e meta-análises que resumem e interpretam os resultados da pesquisa médica. A Biblioteca Cochrane tem como objetivo disponibilizar os resultados de estudos controlados bem conduzidos e é um recurso-chave na medicina baseada em evidências.

Para a seleção dos artigos foi utilizado o Protocolo de Pesquisa PRISMA que tem a finalidade de ajudar os autores a melhorarem o relato de revisões sistemáticas e meta-análises, que no caso em específico desta pesquisa, sua utilização será como uma base para relatos de revisões sistemáticas e de outros tipos de pesquisa, particularmente as avaliações de intervenções. Caracteriza-se como um *checklist* que contém itens que norteiam a redação de uma revisão sistemática (depois de pronta), conforme mostrado na Figura 2.

Figura 2 – Protocolo de Pesquisa PRISMA

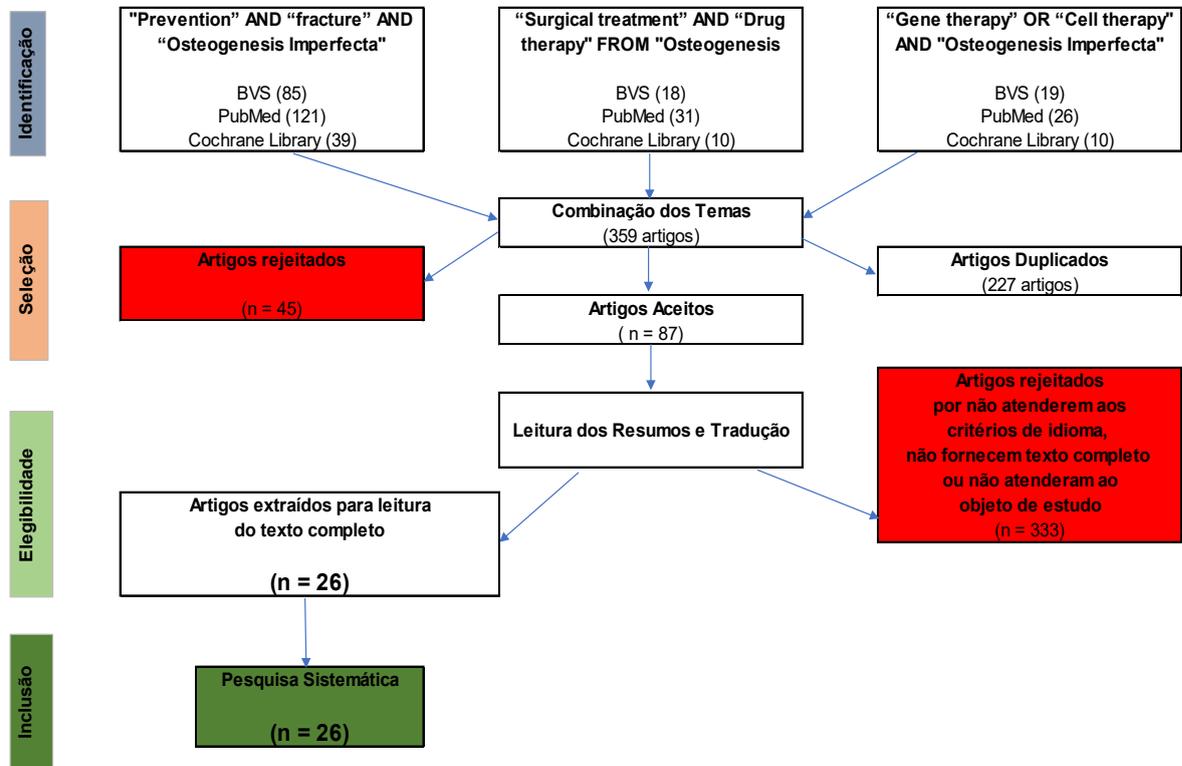


Fonte: Elaboração própria (2020), a partir da base de dados da PubMed, BVS e *Cochrane Library*.

A estratégia de leitura adotada, posteriormente à extração dos artigos, consistiu na identificação, nos resumos e depois nos objetivos e metodologias dos textos completos, considerando as seguintes categorias: Prevenção e Fratura; Osteogênese Imperfeita; e, Tratamento realizado: Terapia medicamentosa, Terapia de genes e Terapia celular.

Conforme o Protocolo de Pesquisa PRISMA, descrito na Figura 2, o diagrama da Revisão Sistemática, obedecendo aos critérios de inclusão e exclusão, encontra-se descrito na Figura 3.

Figura 3 – Diagrama da Revisão Sistemática, considerando o Protocolo PRISMA



Fonte: Elaboração própria (2020), a partir da base de dados da PubMed, LILACS e *Cochrane Library*.

Observou-se que dos 359 coletados nas BVS, PubMed e Cochrane Library, 227 artigos eram duplicados, 45 foram rejeitados, sendo 87 aceitos. Destes após leitura do texto completo foram incluídos 26 para a pesquisa sistemática.

Os 61 artigos excluídos após a leitura não traziam em seus textos, ou não abordavam de forma relevante para esta Revisão de Literatura, informações sobre as novas tecnologias na prevenção de fraturas nos indivíduos acometidos pela OI.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 OSTEOGÊNESE IMPERFEITA (OI)

Doença genética e rara, a OI se caracteriza pela fragilidade óssea e, também, a osteopenia. Assim, necessário se faz compreender sua historicidade, definição, classificação, aspectos bioquímicos, diagnóstico e diagnóstico diferencial. Esse entendimento é importante para a compreensão acerca do tratamento e terapêutica dispensada aos pacientes portadores de OI.

2.1.1 Histórico e Definição da OI

A OI é entendida como um distúrbio hereditário do tecido conjuntivo, que se caracteriza pela fragilidade óssea, associada a variadas manifestações clínicas.

As evidências detectadas por Gray em 1969, de OI junto às múmias egípcias do período 1.000 a.C., bem como a descrição clínica da doença realizada pela primeira vez no ano de 1678, foram evidenciadas pelos trabalhos de Melebranche em 1982. Historicamente, Ekman, um cirurgião militar, no ano de 1788, fez uma descrição pela primeira vez, de uma família "osteomalacia congênita", descrevendo em sua tese, os casos que não apresentavam fraturas ao nascimento, nem deformidades progressivas e não tinham alterações das escleróticas.

A associação entre fragilidade óssea e escleróticas azuis foi estabelecida somente 43 anos após, por Axmann. Mas, Lobstein, em 1833, relatou três casos de fragilidade óssea numa família, denominando-a de "osteopsatirose idiopática", quando da sua prática clínica na área de ginecologia e patologia.

Assim, tem-se que a terminologia "osteogenesis imperfecta" surgiu primeiramente na literatura no ano de 1849, quando Vriilik descreveu o caso de um recém-nascido com múltiplas fraturas e ossos wormianos. Inicialmente a OI e a osteopsatirose idiopática foram consideradas como patologias distintas, ambas relacionadas com o raquitismo. Cem anos foram necessários para que fosse demonstrado que a OI e osteopsatirose idiopática são consideradas como uma

constituição única de entidade.

Dos diversos trabalhos acerca dessa temática, é possível destacar se o de Looser (1906), que fez uma análise das semelhanças histológicas ósseas da OI e da "osteopsitirose", quando corroborando com os estudos de SchmidtTM, no ano de 1897, este já tinha relatado as mesmas semelhanças.

Os inúmeros relatos dispersos, usados diferentes epônimos, inibiram também a conclusão de que os três sintomas cardinais: fragilidade óssea, escleróticas azuis e surdez, referiam-se a uma única entidade patológica. Entretanto, a associação das escleróticas azuladas à fragilidade óssea foi observada, anteriormente, por Axmann (*apud* SILLENCE, 1988) e, depois nos estudos de Spurway (*apud* SILLENCE, 1988) e, também, antes nos estudos de Eddowes (*apud* WEIL, 1981).

Mas foi Adair-Dighton (*apud* WEIL, 1981), no ano de 1912, que fez a primeira associação da perda de audição, à fragilidade óssea e às escleróticas azuis. Já Van der Hoeve mostrou no ano de 1918, a primeira família com três membros em quatro gerações apresentando a tríade clássica da OI. No ano de 1928, Bell (*apud* WEIL, 1981) quando revisou 346 casos de OI, constatou a presença da tríade clínica em 44% dos mesmos.

Conceitualmente, Barros, Saraiva e de Oliveira et al. (2012) evidenciaram em seus estudos que a severidade desta patologia tem relação íntima com o número de fraturas e deformidades ósseas, apresentando um valor grande de variabilidade, dos quais se encontram os diferentes tipos de OI, dentro de cada tipo de OI e até mesmo variabilidade intrafamiliar.

Anteriormente, os estudos de Shapiro, Thompson e Wu et al. (2010) afirmaram a existência na literatura que a definição da OI consistia em constantes e contínuos alvos de debate. Os estudos de Rauch, Lalic e Roughley et al. (2010) mostraram, como já mencionado anteriormente, a existência da descoberta de mutações nos genes que tem a finalidade de codificar o colágeno tipo I – COL1A1 e COL1A2. No entanto, recentemente, estudos elaborados por Burnei, Vlad e Georgescu et al. (2018), associados à detecção desta proteína com características anormais na electroforese, motivaram a que, no passado, a OI fosse definida como uma colageniopatía tipo I e descrita de acordo com uma relação de causalidade que assenta em quatro características: distúrbio genético, defeito do colágeno, fragilidade óssea e fraturas frequentes.

Tanto os estudos de van Dijk, Pals e van Rijn et al. (2018) quanto os de van Dijk, Byers e Dalglish et al. (2012), mostraram que, baseado nos conhecimentos científicos, é sabido que a referida entidade clínica tem relação com defeitos primários do (pro)colágeno tipo I e alterações na sua biossíntese, dos quais estão incluso, também, os defeitos em genes que tem implicação direta na formação e homeostasia óssea.

De acordo com Wekre, Eriksen e Falch (2011), as fraturas secundárias a traumatismos mínimos são consideradas como a característica clínica principal da OI. Estas podem ocorrer, conforme estudos recentes de Burnei, Vlad e Georgescu et al. (2018) em variadas localizações, gerando deformidades esqueléticas que consistem do resultado de um ciclo vicioso de fraturas decorrentes da fragilidade óssea que caracteriza a OI, levando ao arqueamento ósseo característico.

2.1.2 Epidemiologia da OI

A OI não apresenta diferença na distribuição por gênero ou etnia. Estima-se que a incidência mundial de OI seja de um para 10.000 a 20.000 nascidos vivos (MONTI; MOTTES; FRASCHINI et al, 2010). No cenário brasileiro inexistente um levantamento epidemiológico com dados de incidência e prevalência; entretanto, a estimativa é da existência de aproximadamente 12.000 indivíduos com OI, conforme estudo feito pela Associação Brasileira de Osteogênese Imperfeita (ABOI, 2009).

Em conformidade com o Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas (ECLAMC) foi realizado um levantamento epidemiológico das displasias ósseas em todos os hospitais colaboradores, no período de 2000 a 2007, onde se percebeu a presença da OI de uma prevalência de 0,74% (BARBOSA-BUCK et al, 2012).

De acordo com Burnei G, Vlad C, Georgescu et al. (2018), no período compreendido entre as décadas de 1980 e 1990, a OI foi associada pela primeira vez a defeitos estruturais e/ou quantitativos do colágeno tipo I – conforme já mencionado anteriormente por Rohrbach e Giunta (2012) – onde, desde então, passou a ser alvo de diversificadas pesquisas, o que, por sua vez, resultou na descrição, cada vez mais precisa, das bases genéticas e moleculares destas anomalias. O entendimento da fisiopatologia é grande importância para que se

possa compreender a apresentação da OI e, sobretudo, a variedade fenotípica associada a esta patologia (CHEUNG; GLORIEUX, 2018). Contudo, primeiramente é relevante a compreender a estrutura normal do colágeno e do osso (HACKLEY; MERRITT, 2018).

De acordo com os estudos de Cheung e Glorieux (2018) a constituição do tecido ósseo normal é composta por fibras de colágeno rodeadas por uma matriz mineralizada, a qual contém, entre outros, cálcio e fósforo na sua constituição, conferindo resistência ao osso, enquanto as fibras de colágeno possibilitam a flexibilidade. Dessa forma, os defeitos quantitativos ou qualitativos das moléculas de colágeno tipo I conduzem à inadequada força do esqueleto.

Dentro desse contexto, na OI pode o osso mineralizado ser menos flexível (GLORIEUX, 2008; RAUCH; GLORIEUX, 2014). A menor flexibilidade faz com que o tecido ósseo absorva menos energia antes de fraturar e quebre com maior facilidade do que o osso normal (RAUCH; GLORIEUX, 2014); além disso os danos por fadiga que geram microfraturas, passam a se acumular contribuindo com as deformidades.

2.2 CLASSIFICAÇÃO DA OSTEOGÊNESE IMPERFEITA

Sillence et al. (1988), baseados em critérios clínicos e radiológicos propuseram uma classificação numérica para a OI, dividindo-a em quatro tipos (Quadro 1).

Quadro 1 – Classificação da OI

Tipos	Descrição
Tipo I	OI leve, esclera azulada, herança autossômica dominante
Tipo II	OI incompatível com a vida, de herança autossômica recessiva
Tipo III	Deformidades progressivas, herança autossômica recessiva
Tipo IV	Herança autossômica dominante e com esclera normal

Fonte: Sillence et al (1988).

Subsequentemente, alguns estudos relataram em alguns casos, consanguíneos, com OI sem mutações nos genes COL1A1 ou COL1A2 (SANDBERG, 2011; WALLIS et al., 2013; AITCHISON; OGILVIE; HONEYMAN et al.,

2018). Junto a isso, a inovação das técnicas histológicas demonstrou que indivíduos com a apresentação clínica de OI semelhante das quais podem apresentar uma arquitetura óssea muito diferente (ROHRBACH; GIUNTA, 2012).

Apesar de o diagnóstico poder ser fácil quando da existência de uma história familiar positiva e diversas características típicas relatadas na anamnese, não é incomum que alguns indivíduos só sejam identificados na idade adulta, quando os seus filhos afetados apresentam fraturas.

A apresentação de casos com a etiologia genética diferente da relatada por estudos anteriores e manifestações clínicas distintas levou a ampliação da classificação da OI, que passou a apresentar oito diferentes tipos de OI (Quadro 2), conforme mostrado nos estudos de Rauch e Glorieux (2014); e, Steiner; Pepin; Byers (2019).

Quadro 2 – Resumo das características clínicas e padrão de herança genética para os diferentes tipos de OI

Tipo de OI	Herança	Gravidade	Fraturas	Deformidades	Estatura	DI
I	AD	Leve	Múltiplas	Incomum	Normal ou levemente baixo	Raro
II	AD/AR	Morte perinatal	Múltiplas fraturas de costela, compressão de ossos longos	Grave	Baixa estatura	Presente
III	AD/ raro recessivo	Grave	Costelas finas, epífises em forma de pipocas	Moderada/ grave	Baixa estatura	Presente
IV	AD	Moderado/leve	Múltiplas	Leve/ moderada	Baixa estatura variável	Variável
V	AD	Moderado	Múltiplas com calosidade hipertrófica	Moderada	Variável	Ausente
VI	Incerto	Moderado	Múltiplas	Encurtamento Rizomélico	Baixa estatura leve	Ausente
VII	AR	Moderado	Múltiplas	Moderada/ grave	Baixa estatura leve	Ausente
VIII	AR	Letal	Múltiplas	Grave	Baixa estatura grave	—

Fonte: Steiner; Pepin; Byers (2019).

2.2.1 Segundo Sillence

Sillence, Rimoin e Danls (1979); e, Sillence, Senn e Danks (1979), baseando-se em características clínicas, radiológicas e genéticas, propuseram uma nova classificação para a OI, que distingue quatro tipos distintos da moléstia (tipo I, H, III e

IV), na verdade, as síndromes da OI. Esta classificação tem sido mundialmente aceita e tem se mostrado de grande utilidade prática, embora ainda apresente limitações para alguns casos (Quadro 3).

Quadro 3 – Classificação da OI, segundo Sillence

Tipo		Grupo		Herança
I	- Fragilidade óssea (intensidade variada de mínima a moderada) - Esclerótica azulada - Surdez precoce - Déficit estrutural leve	A	- Dentes normais	AD
		B	- Dentinogênese imperfeita	
		C	- Dentinogênese imperfeita	
II	- Fragilidade óssea extrema - Morte neonatal, natimorto		- Aspecto radiológico	AD AR
		A	- Ossos longos alargados e curtos com fraturas - Costelas alargadas e com fraturas	
		B	- Ossos longos alargados e curtos com fraturas - Costelas com fraturas expostas	
		C	- Ossos longos fino e com fraturas - Costelas finas com fraturas	AR AD
III	- Fragilidade óssea (moderada à grave)		- Cifoescoliose precoce	AR AD
IV	- Fragilidade óssea - Deformidade óssea dos ossos longos e da coluna de grau moderada a grave - Escleróticas brancas - Déficit estatural moderado ao grave	A	- Dentes normais	
		B	- Dentinogênese imperfeita	

Fonte: Elaboração própria (2020), adaptado de Sillence, Rimoin e Danls (1979); e, Sillence, Senn e Danks (1979).

Sillence (1981) propôs algumas modificações como a subdivisão em grupos; seguem existindo debates e discussões sobre parâmetros diagnósticos para cada tipo da doença e sobre a existência de subcategorias. Tudo indica que futuramente outras modificações deverão ainda surgir.

Esta classificação é usada de forma ampla pela maioria dos geneticistas, e obteve o consenso entre os participantes da 3ª Conferência Internacional sobre Osteogênese Imperfeita, realizada no ano de 1987, sobre a necessidade de mantê-la e ampliá-la com maior número de dados bioquímicos (MAINES; MONTI; DORO et al., 2012).

2.2.2 Manifestações da OI

As fraturas podem ocorrer em qualquer fase da vida em pacientes com OI, mas a maioria acontece durante a infância. As características clínicas observadas em indivíduos com OI, também, podem ser observadas em outras doenças genéticas e metabólicas. Como já mencionado o diagnóstico de OI é realizado com base em aspectos clínicos e radiológicos.

O risco de fraturas pode ser até 100 vezes maior do que a população geral. As fraturas podem ocorrer nos membros inferiores e superiores, costela e vértebras. O exame clínico e avaliação radiológica, realizados durante o seguimento, permitem a observação, diagnóstico e tratamento das deformidades dos membros inferiores, decorrentes das fraturas, alteração da coluna vertebral (escoliose), face triangular e redução bilateral da audição, que podem englobar o quadro clínico de possível diagnóstico da doença em questão.

2.2.2.1 OI Tipo I

É a forma mais prevalente e mais leve de OI. Apresentam deformidade óssea leve ou ausente e, geralmente, apresentam estatura normal. Entretanto, conforme mostrado nos estudos de Cheung e Glorieux (2018) as fraturas vertebrais (Figura 4) são comuns e podem levar à escoliose (Figura 5), conforme mostrado por Kim, Jin e Kosaki et al. (2013).

Os indivíduos com OI tipo I raramente apresentam fraturas ao nascimento, estas têm início mais frequentemente com a deambulação. Quedas subsequentes durante o crescimento podem provocar fraturas patológicas com traumatismo mínimo.

Apesar das fraturas estarem presentes, não afetam de forma substancial o crescimento e desenvolvimento de uma criança, quando alcançam a fase adulta. O número de fraturas decresce na puberdade devido à interferência da mudança hormonal (ROUGHLEY, RAUCH, GLORIEUX, 2013).

Monti, Mottes e Fraschini et al. (2010) afirmam que nas mulheres, é comum a osteoporose principalmente na gestação, na amamentação e na menopausa.

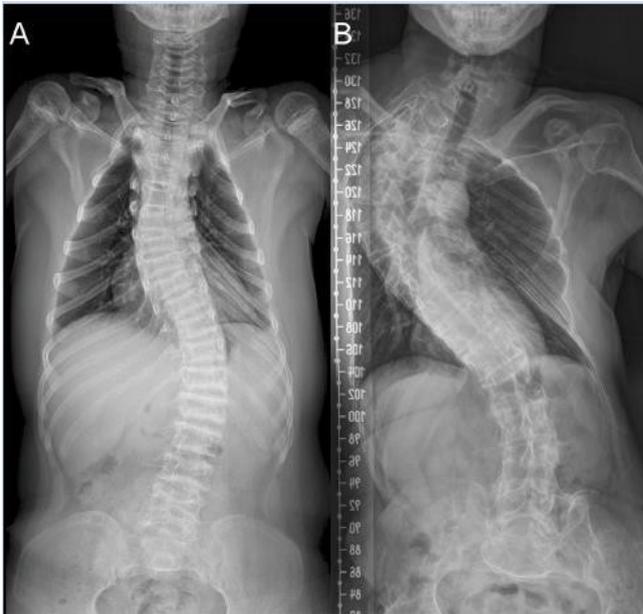
Figura 4 – Fraturas por compressão vertebral em doentes com OI tipo I



Fonte: Cheung e Glorieux (2018).

Para Kim, Jin e Kosaki et al. (2013), tanto a escoliose quanto 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, consequentemente, cor pulmonale, tornando-se necessário a oxigenoterapia.

Figura 5 – Escoliose



Fonte: Kim, Jin e Kosaki et al. (2013).

Observa-se na Figura 5 que (A) Escoliose num paciente com 12 anos de idade. (B) Radiografia anteroposterior da coluna vertebral num adulto do sexo masculino de 50 anos de idade exhibe deformidade torácica subsequente a escoliose severa.

A esclera azulada esta presente nos indivíduos com OI Tipo I, conforme mostrado na Figura 6. A dentinogênese imperfeita está ausente na maioria dos casos. Com padrão de herança autossômico dominante, a OI tipo I ocorre devido a uma mutação de troca de código de leitura ou de splice em um alelo dos genes COL1A1 ou COL1A2. Uma vez que esta mutação conduz a um defeito quantitativo do colágeno tipo I, o fenótipo deste grupo é brando (CHEUNG, GLORIEUX, 2018).

Figura 6 – Paciente com OI tipo I



Fonte: Roughley, Rauch e Glorieux (2013).

2.2.2.2 OI Tipo II

É a forma mais grave da doença, resultando em morte intra-útero ou perinatal, com pacientes sobrevivendo por apenas alguns dias, cerca de 60% dos afetados morrem no primeiro dia de vida e 80% em até uma semana após nascimento (ROUGHLEY, RAUCH, GLORIEUX, 2013).

Os indivíduos apresentam inúmeras fraturas intrauterinas nas costelas e nos ossos longos, além de uma grave deformidade esquelética (BASEL, STEINER, 2009; FANO et al, 2010). Estes doentes exibem múltiplas fraturas (Figura 7) em diferentes localizações – com destaque para arcos costais e ossos longos – e deformidades severas do esqueleto. Tanto o peso como o comprimento são considerados pequenos para a idade gestacional. As extremidades são largas, anguladas e curtas e a pelve encontra-se caracteristicamente fixa em flexão e abdução. A insuficiência respiratória é a principal causa de mortalidade por múltiplas fraturas de costelas (CHEUNG, GLORIEUX, 2018)

Figura 7 – OI tipo II



Fonte: Roughley, Rauch e Glorieux (2013).

Observa-se na Figura 7 a radiografia de uma criança com três dias de vida, sexo masculino, com múltiplas fraturas ao nascimento. O mesmo não sobreviveu ao

período neonatal. A análise histológica revela uma acentuada diminuição tanto na espessura do osso cortical quanto no osso trabecular (GLORIEUX, 2008; BASEL, STEINER, 2009).

O padrão de herança mais comum é autossômico recessivo, envolvendo mutações que geralmente causam a substituição de glicina nas cadeias COL1A1 ou COL1A2 (CHEUNG, GLORIEUX, 2018). O mosaïcismo de linhagem germinativa também foi observado na OI tipo II, causando nesse caso, um aumento na taxa de recorrência na prole de indivíduos com filhos acometidos por OI (BASEL, STEINER, 2009). Mutações em vários genes estão relacionadas a um padrão de herança autossômico recessivo (MONTI; MOTTES; FRASCHINI et al, 2010).

2.2.2.3 OI Tipo III

O diagnóstico é facilmente aparente ao nascimento. É caracterizada por alterações osteo-esqueléticas (Figura 8) moderadas a graves e progressivas após o nascimento. Frequentemente apresentam múltiplas deformidades dos ossos longos e diversas fraturas no período neonatal.

Figura 8 – OI tipo III, deformidades ósseas



Fonte: Brighton, Winship e Behari (2015).

Observa-se na Figura 8 que se trata de deformidade complexa numa criança com OI tipo III: no úmero, radio e ulna (a) e no fêmur, na tíbia e fíbula (b). É a forma mais grave da doença compatível com sobrevivência após o período neonatal.

O TIPO III é caracterizado por uma grave e progressiva deformidade esquelética. Os indivíduos afetados, geralmente, apresentam fraturas ao nascimento, apresentando uma grande fragilidade óssea. A incidência de fraturas continua elevada na vida adulta. Possuem baixa estatura em decorrência das deformidades e, na maioria das vezes, não deambulam necessitando de auxílio de cadeira de rodas. A dentinogênese imperfeita, escleras azuladas ou acinzentadas e perda auditiva não são manifestações clínicas comuns neste grupo de pacientes (GLORIEUX, 2008; MARINI, 2017).

O padrão de herança mais frequente é autossômico recessivo, entretanto a forma autossômica dominante também está descrita. Variantes recessivas nos genes CRTAP, LEPRE1, PPIB, SERPINH1, SERPINF1, FKBP10 podem resultar num fenótipo clínico/radiológico de OI tipo III (BALDRIDGE et al, 2008; VAN DIJK et al, 2009; VAN DIJK et al, 2012(b)).

2.2.2.4 OI Tipo IV

Considera como grupo com as maiores diversidades clínicas. O fenótipo pode variar de leve a grave, sendo que a maioria dos indivíduos gravemente afetados apresentam fraturas ao nascimento, deformidade moderada do esqueleto e baixa estatura. Podem apresentar esclera azul ou cinza, contudo não é uma manifestação comum. A forma grave está presente em cerca de 4 % desses pacientes (GLORIEUX, 2008). A perda auditiva está presente em cerca de 40 % dos casos (VAN DIJK et al, 2011).

Além das características descritas acima, apresentam deformidades esqueléticas complexas, como por exemplo, arqueamento dos ossos longos, sendo que tal particularidade os diferencia da OI do tipo I (ROUGHLEY, RAUCH, GLORIEUX, 2013). Engloba os indivíduos que não se enquadram nos critérios dos três tipos anteriormente descritos. Não apresentam o fenótipo clássico dos tipos I ou III, mas variam entre eles 30 (Figura 9).

Trata-se de uma menina de 7 anos de idade com história de fraturas

recorrentes desde o primeiro mês de idade. Foi provisoriamente diagnosticada como tendo OI tipo IV. Apresentou escleróticas normais e não tem DI. (A) Face triangular e macrocefalia. (B) A radiografia do crânio demonstra macrocefalia (LEVIN; BRADY; MELNICK, 2010).

Figura 9 – OI tipo IV



Fonte: Levin, Brady e Melnick (2010).

Trata-se de uma menina de 7 anos de idade com história de fraturas recorrentes desde o primeiro mês de idade. Foi provisoriamente diagnosticada como tendo OI tipo IV. Apresentou escleróticas normais e não tem DI. (A) Face triangular e macrocefalia. (B) A radiografia do crânio demonstra macrocefalia (LEVIN; BRADY; MELNICK, 2010)

O padrão de herança comum é autossômico dominante. Mutações nos genes CRTAP, PPIB, SP7 estão relacionado ao padrão de herança autossômico recessivo (PYOTT et al, 2011).

2.2.2.5 OI Tipo V

Não apresentam esclera azulada, DI e perda auditiva, porém é comum apresentarem moderada a grave fragilidade óssea com formação de calos hipertróficos nos locais de fratura. No exame histológico, a organização das lamelas ósseas apresenta uma malha irregular, de aparência distinta do padrão lamelar normal (GLORIEUX, 2008). A OI tipo V, descrita pela primeira vez em 2000,

apresenta achados clínicos, radiológicos e histológicos únicos e representa cerca de 4 a 5% dos doentes com OI vistos no hospital. É um tipo de OI moderadamente deformante, caracterizado por fragilidade óssea moderada a severa e estatura ligeira a moderadamente baixa. As escleróticas são tipicamente normais, e os doentes não apresentam dentinogênese imperfeita, nem perda auditiva.

Os critérios radiológicos de diagnóstico são definidos por uma tríade:

- (i) calo hipertrófico nos locais de fratura, após cirurgia ou espontaneamente;
- (ii) bandas hiperdensas adjacentes às placas de crescimento; e,
- (iii) calcificação da membrana interóssea radioulnar (BEIGHTON, 2018), conforme Figura 10.

Trata-se de paciente do sexo masculino, 50 anos de idade, com obliteração do espaço interósseo do antebraço pela membrana ossificada. Estas alterações não são congênicas e podem não ser encontradas em todos os doentes com OI tipo V.

Figura 10 – Calcificação da membrana interóssea radioulnar



Fonte: Beighton (2018).

Observa-se na Figura acima que (A): Radiografia anteroposterior 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).

2.2.2.6 OI Tipo VI

No tipo VI os pacientes apresentam moderada a grave deformidade esquelética. Não apresentam esclera azulada ou dentinogênese imperfeita. A característica que diferencia este tipo de OI é a aparência de “escamas de peixe” ósseas e a presença de excessivos osteócitos no exame histológico (GLORIEUX, 2008).

A descrição de um caso de recorrência entre irmãos e consanguinidade entre os pais sugere herança autossômica recessiva (GLORIEUX et al, 2002; van DIJK et al, 2011).

OI tipo VI, descrita em 2002, engloba um grupo de indivíduos com deformidades esqueléticas moderadas a severas, particularmente dos ossos longos (ACAR; BREIL; LAVABRE, 2010), caracterizando-se por estatura moderadamente baixa e ausência de escleróticas azuis e DI. Não se associa a perda auditiva.

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

2.2.2.7 OI Tipo VII

No tipo VII a deformidade esquelética e fragilidade óssea variam de moderada a grave. Não possuem esclera azulada e dentinogênese imperfeita. A característica clínica da doença é uma diminuição rizomélica do úmero e do fêmur, e, a coxa vara pode estar presente desde a infância. Essa forma de OI foi encontrada apenas em uma comunidade de nativos canadenses no norte de Quebec, nos quais foi observado um padrão de herança autossômico recessivo (GLORIEUX, 2008).

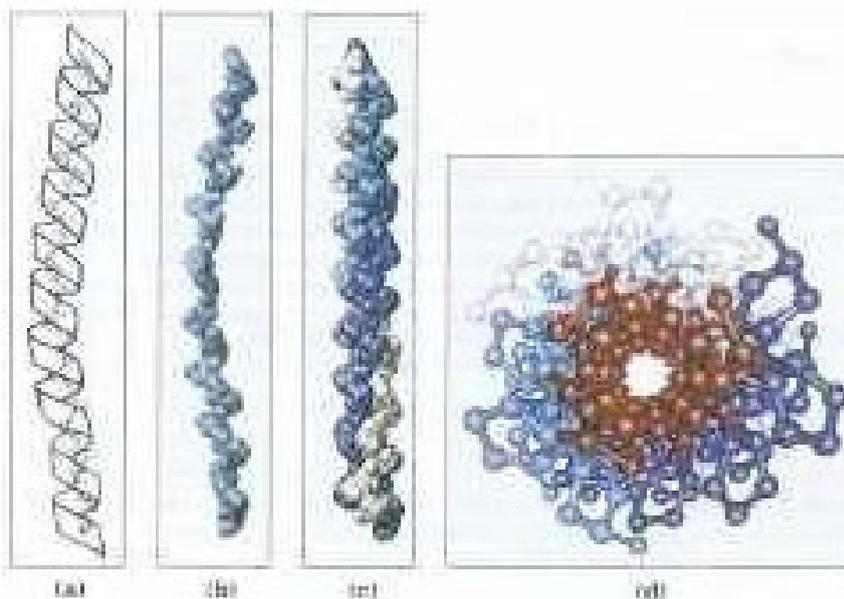
2.2.2.8 OI Tipo VIII

Apresenta fenótipo grave semelhante ao tipo II e ao tipo III. Com padrão de herança autossômico recessivo (CABRAL, 2008).

2.3 ASPECTOS BIOQUÍMICOS DA OI

Por se tratar a OI uma doença hereditária do tecido conjuntivo que se caracteriza pelos defeitos na estrutura e na síntese do colágeno (Figura 11), os estudos de Byers (2010) evidenciaram que o avanço dos conhecimentos da estrutura bioquímica e molecular do tecido conjuntivo normal tem possibilitado melhorar a compreensão e caracterização de diferentes doenças hereditárias, incluindo uma melhora análise da tipificação de várias alterações que admitem a caracterização de variados tipos de OI.

Figura 11 – Estrutura do colágeno



Fonte: Byers (2010).

Observa-se na Figura acima que a hélice do colágeno é uma estrutura secundária repetitiva única e característica desta proteína. A) Sequência repetitiva tripeptídica Gly-X-Y onde é perceptível a adoção de uma estrutura que se orienta à esquerda envolta de três resíduos. B) Modelo mostrado em A). C), onde se encontra

o espaço cheio da hélice do colágeno (BYERS, 2010).

Vale mencionar, também, que três destas hélices estão enroladas uma ao redor da outra em uma torção orientada à direita. D) A superhélice de três elementos do colágeno mostrada a partir de uma de suas extremidades, em uma representação bola-bastão. Devido ao tamanho pequeno da glicina, os resíduos da mesma estão mostrados em vermelho. Existe essa necessidade nas junções evidenciadas como apertadas, nas quais as três cadeias se encontram em contato (BYERS, 2010).

Importa mencionar que o colágeno se configura como a mais relevante proteína estrutural do organismo, que tem sua sintetização através do fibroblasto, representando cerca de 30% da proteína total do corpo humano.

Como apresentado em Carothers, McAllion e Paterson (2016), em relação aos pacientes diagnosticados com OI do tipo I, descrito na classificação de Sillence, foi possível constatar a existência de mutação na molécula do colágeno tipo I, onde esta passa a determinar interrupção prematura da síntese proteica, o que incide, dessa forma, à redução estrutural do número de cadeias, consideradas como normais de pró-colágeno I.

Complementando, Carothers, McAllion e Paterson (2016), foram enfáticos em afirmar que quando da evidência de formas mais graves (tipos II, III e IV, descritas na classificação de Sillence), de forma frequente, o tipo de mutação mais evidenciado leva à substituição de uma molécula de glicina por outro aminoácido de maior tamanho. Isso dificulta, por certo, que seja perfeita a compactação da tripla hélice, tornando, dessa forma, ainda mais susceptível à clivagem enzimática.

Ademais, para os referidos autores ao encontrar as fibras de colágeno nos ossos dos pacientes com OI dos tipos II, III e IV estas em estudos se mostraram menos estáveis, o que leva à compreensão de que mesmo em se tratando de terem grande desorganização ao nível estrutura, possui ampla variação do diâmetro ao longo de uma mesma fibra (CAROTHERS; McALLION; PATERSON, 2016).

A descrição primeira da existência que provou uma alteração do colágeno em doença do tecido conjuntivo, foi mediante os estudos de Pinnel et al. (2012), quando do estudo elaborado em duas irmãs afetadas com a Síndrome de Ehlers-Danlos, iniciando uma abertura, a partir deste primeiro defeito bioquímico do colágeno detectado no ser humano, para um campo imenso de investigações.

Conforme os referidos autores não somente conhecer a estrutura, mas, também, a da biossíntese e, sobretudo, do metabolismo, tem, ao longo dos anos

promovido o progresso dos estudos acerca do defeito bioquímico do colágeno, o que, por sua vez, possibilita identificar e, conseqüentemente, caracterizar as doenças de colágeno baseado na análise molecular (PINNEL et al., 2012).

Recentemente, os estudos elaborados por Prockop et al. (2019) evidenciaram que a constituição do colágeno é formado por macro moléculas complexas de diversos tipos, na qual cada uma delas, é um determinado produto, de um gene diferenciado. No entanto, é de conhecimento na literatura, da existência de variadas formas, a exemplo: existência no organismo humano de pelo menos onze tipos de moléculas de colágeno, às quais se mostraram diferenciadas geneticamente. Salientaram os referidos autores que o mais abundante colágeno é o tipo I, no qual corresponde a quase 90% do colágeno do corpo, com predominância na derme, tendões, ligamentos, fascias, vasos sanguíneos e dentina, sendo de forma exclusiva, evidenciada no osso maduro.

Em outro estudo, Prockop et al. (2019b) salientaram que a constituição da molécula é mediante uma hélice tríplice, também, anteriormente, mencionada nos estudos de Byers (2010), na qual contém duas cadeias idênticas de $\alpha 1$, codificadas por um gene (COL1A1) localizado no cromossomo 17 e uma cadeia $\alpha 2$, codificada por gene (COL1A2) localizado no cromossomo 7, na qual a fórmula molecular da cadeia pode ser representada como gli-x-y, onde x e y são frequentemente prolina e hidroxiprolina, respectivamente, já mostrada na Figura 9.

Há unanimidade dos autores Byers (2010), Pinnel et al. (2012) e Prockop et al. (2019; 2019b) quando afirmaram em seus estudos que é de grande importância a presença de glicina para cada 3ª porção inicial da sequência molecular, tendo esta propiciar que seja formado a hélice tríplice, que é de fundamental essencialidade para promover a manutenção da referida estrutura. Prockop et al. (2019b) foi categórico em afirmar que a presença de hidroxiprolina na posição y, tendo, também, a contribuir para que seja promovida a estabilidade da tríplice hélice.

No entanto, anteriormente, ficou demonstrado em Steinman et al. (2014), existe, aproximadamente, em cada uma destas cadeias contém 1.000 aminoácidos em quantidades e sequências características. A biossíntese destas cadeias que formam as moléculas de procolágeno, contendo extensões de comprimento variáveis, não somente posição aminoterminal como na carboxiterminal, devendo estas ser clivadas antes da deposição das fibrilas colágenas nos tecidos. Além disso, diversos aminoácidos passaram a ser modificado pela tídroxilação e

glicosilação, posterior, à sua incorporação na cadeia polipeptídica.

Tanto Pinnel et al. (2012) quanto Prockop et al. (2019) descrevem que quando se estuda na OI e o seu perfil bioquímico, observa-se variadas alterações estruturais e de síntese, sobretudo, quando da análise do colágeno tipo I. Mas, mesmo em se tratando de alterações quantitativas e qualitativas do colágeno tipo I, e, tendo estas, há anos atrás sido confirmados em muitos pacientes e seus familiares, ainda não é possível a sistematização específica dos achados moleculares para cada tipo de OI, quais sejam, as semelhantes anormalidades bioquímicas que podem ser achadas em tipos diferentes de OI e, também, num mesmo tipo de OI, com variadas e distintas alterações que podem se apresentar.

Sobre essa questão, anteriormente, os estudos de Byers (2010) já haviam mostrado que, geralmente, a OI resulta de mutações em genes, dos quais passam a codificar as cadeias de colágeno tipo I, onde ficou demonstrada, também, a existência de mais de 20 genes que codificam a formação de diversificados 11 tipos de colágeno.

Complementando, o referido estudo salientou que estão os referidos genes distribuídos em mais de 10 cromossomos, onde podem as mutações que produzem a OI originar não somente na redução da síntese, mas, também, da secreção do colágeno tipo I, que esta quando reduzida, em face da estrutura normal, de forma geral, leva à OI tipo I à forma mais leve. Ademais, a alteração da formação de colágeno com estrutura molecular incide num processo evolutivo mais grave da OI, podendo, a depender da natureza da mutação, de seu efeito a nível molecular, da estabilidade e da capacidade de alterar a fibrilogênese, esse agravamento ser letal.

Tanto os estudos de Steinman et al. (2014) quanto os de Steinman, Nicholls e Pope et al. (2016), mostram que na maioria dos casos de OI, há incidência de mutações às quais resultam na substituição de glicina pela cisteína ou argina. Exemplificando, Steinman et al. (2014) mencionou as substituições de glicina pela cisteína que passam a produzir OI tipo II, forma letal, na medida em que a mutação se localize dentro dos 300 aminoácidos do carboxiterminal; no entanto, quando a substituição tem ocorrência identifica próxima do aminoterminal, a produção da OI é considerada como não letal. Essa evidência foi, também, vista nos estudos feitos anteriormente por Weil (1981).

Mas, para Steinman, Nicholls e Pope et al. (2016), quando se tratar de algumas posições que se encontrem perto do carboxiterminal, a substituição de

glicina por arginina incide na produção de OI tipo II, forma letal. Evidência essa confirma anteriormente nos estudos de Cole et al. (2010). Por outro lado, comungam do mesmo entendimento Steinman et al. (2014) quanto os de Steinman, Nicholls e Pope et al. (2016), que a mesma substituição quando em posições ainda mais próximas do carboxiterminal, tende a produzir OI tipo III.

A percepção trazida dos referidos autores citados é de que as anormalidades bioquímicas investigadas nos variados tipos de OI levam à confirmação da heterogeneidade genética dessa patologia. No entanto, até o presente momento tem sido complicado proceder com correlações relacionadas aos defeitos bioquímicos específicos para com os fenótipos clínicos de OI, tendo em vista ser limitada o entendimento, na maioria de genes de colágeno, acerca das consequências fenotípicas de mutações.

Ademais, se faz necessário que sejam avançados os estudos que visam melhor detalhar a análise dos efeitos gênicos provocados na estabilidade molecular e processamentos intracelulares, que provocam interações sobre os componentes da matriz óssea.

2.4 DIAGNÓSTICO E DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DA OI

De posse do entendimento de que a caracterização da OI ocorre pela fragilidade óssea e osteopenia, tendo ainda o acondicionamento e surgimento de fraturas devido a traumatismos mínimos ou mesmo fraturas espontâneas, conforme mostrado em diversos estudos e, especificamente, nos estudos de Fano, Rodríguez e Del Pino et al. (2010); Monti, Mottes e Fraschini et al. (2010); e, Alguacil-Diego, Rueda e Conches et al. (2011), ficou demonstrado uma variabilidade na apresentação clínica, especificamente no que se refere à susceptibilidade a fraturas.

Assim, o diagnóstico é de fundamental importância. E, dentro desse contexto, é possível proceder ao diagnóstico ainda no pré-natal, onde os estudos de van Dijk, Byers e Dalgleis et al. (2012) mostraram a possibilidade de diagnosticar a OI tipo II e III mediante ultrassonografia (US), o que permite visualizar fraturas intraútero.

Para Byers e Steiner (2012) é possível identificar outros achados com características da OI, aos quais, geralmente, são visíveis posterior às 20 semanas

de gestação, mostrando na US não somente o encurvamento dos ossos longos, mas, também, as anormalidades da coluna vertebral e, principalmente, as deformidades dos pés.

Não diferente, dando importância ao diagnóstico da OI, Cheung e Glorieux (2018) salientaram que este pode ser feito, a partir da história familiar, na anamnese, o que permitirá, mediante as informações, proceder a um diagnóstico mais preciso acerca da clínica da doença. No entanto, não é incomum, sobretudo, nos tipos com fenótipos brandos, a existência de diagnóstico na infância ou na adolescência, somente posterior ao acontecimento de fraturas.

Complementando, os referidos autores evidenciam que, na grande maioria dos casos, a conclusão do diagnóstico, é realizada a partir de um exame físico, que deve ser detalhado, aliados aos exames radiográficos complementares. Todavia, se faz necessário em casos que sejam suspeitos, o acompanhamento clínico, tendo em vista que a densidade mineral óssea, em lactentes, pode ser normal em alguns tipos de OI.

O diagnóstico diferencial e a investigação clínica é fundamental, pois a OI se diferencia da síndrome da osteoporose pseudo maligna, onde esta é resultante de uma mutação homozigota em LRP5 e, que, também, tende a causar comprometimento da visão. Já a distinção da síndrome de Bruck é devida não somente da fragilidade óssea, mas também se apresentando contraturas graves, às quais se encontram presentes desde o nascimento.

No que diz respeito à osteoporose idiopática infantil (OII), muito embora seja, também, a osteoporose clínica uma consequência da OI, os pacientes diagnosticados, em geral, não apresentam nenhum tipo de modificações nos níveis séricos de cálcio e muito menos deficiência de vitamina D (KOAY; BROWN, 2015; CHEUNG, GLORIEUX, 2018).

Outras características importantes às quais devem ser levadas em consideração dizem respeito à diferença existentes entre as duas patologias, mostradas no Quadro 4, mencionadas nos estudos de Masi, Agnusdei e Bilezikian et al. (2015) e, também, de Breslau-Siderius, Engelbert e Pals et al. (2018).

Quadro 4 – Resumo explicativo das principais diferenças entre OI e Osteoporose juvenil idiopática

<i>Características</i>	<i>Osteogênese Imperfeita</i>	<i>Osteoporose Juvenil Idiopática</i>
História familiar	Geralmente positiva	Negativa
Duração dos sinais e sintomas	Toda a vida (intermitentes)	Dois a três anos antes da puberdade
Achados clínicos	Ossos finos, baixa estatura, surdez, alteração na dentição, escleras azuladas, hiper mobilidade articular	Segmento superior geralmente maior que o inferior, cifose, escoliose, alteração na deambulação
Achados radiográficos	Ossos finos e longos, costelas estreitas, fraturas patológicas (raramente metafisárias)	Fraturas na coluna lombar (por compressão), presença de fraturas metafisárias.
Estudos moleculares	Colágeno anormal	Colágeno normal

Fonte: Breslau-Siderius, Engelbert e Pals et al. (2018)

2.5 TRATAMENTO E TERAPÊUTICA DA OI

Face ao exposto, o entendimento para proceder com a implementação de um tratamento para a, este tem implicação direta em uma abordagem multidisciplinar, objetivando melhorar a qualidade de vida, onde para Escobar, Malveiro e Salgado (2013), o tratamento a ser realizado deve preceder a uma análise prévia não somente da evolução clínica, mas, também, da pré e pós-terapêutica.

Observam os autores estudos, a exemplo de Phillipi, Remmington e Steiner (2018) que houve limitação ao tratamento da OI, ao longo das últimas décadas, sobretudo, porque buscavam tão somente, as medidas e tratamentos conservadores, sem a inclusão, por exemplo, de mínima atividade física, bem como as eventuais correções cirúrgicas das deformidades ósseas.

E, dentro desse contexto, complementando, os autores referem-se à diversos tratamentos médicos tentados e aplicados aos pacientes diagnosticados com OI que foram testados isoladamente nos pacientes, como por exemplo a vitamina C, vitamina D, flúor, magnésio, esteroides, anabolizantes, calcitonina, hormônio de crescimento e transplantes de medula óssea. Destes, nenhum se mostrou eficaz para pacientes com OI (PHILLIPI; REMMINGTON; STEINER, 2018).

Atualmente, o tratamento médico de pacientes diagnosticados com OI é

sintomático (BURNEI; VLAD; GEORGESCU et al., 2018), focado na prevenção de fraturas. Estudos feitos por Rohrbach e Giunta (2012), bem como Phillipi, Remmington e Steiner (2018) é individual e variada a terapêutica, com dependência direta da idade do doente, da severidade da OI e do grau de lesões.

Recentemente os estudos de Castillo e Samson-Fang (2009) mostraram diversificados agentes farmacológicos que ao longo dos últimos 50 anos foram apresentados com a intenção de promover a melhorar da fragilidade óssea, reduzir as fraturas e deformidades junto aos pacientes acometidos pela OI. Entretanto, revelou-se a maioria destes fármacos ineficazes.

Destacam-se o fluoreto de sódio, a calcitonina, a hormônio de crescimento (GH), o paratormônio (PTH), esteroides anabolizantes, óxido de magnésio e vitaminas, já mencionados. 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.

A utilização da GH na OI tem como objetivo aumentar a taxa de velocidade de crescimento linear. Um estudo elaborado por Marini, Cabral e Barnes (2017) 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.

Todavia, segundo relatos nos estudos de Chevrel e Cimaz (2016) feitos anteriormente, ficou demonstrado que 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, do qual esse entendimento é corroborado, também, pelos estudos feitos por Rohrbach e Giunta (2012), quando enfatizaram que sua utilização é alvo de controvérsia, pois que combinação dos Bifosfonados com a GH é ainda alvo de investigação.

Diferentemente, em relação à vitamina D e o cálcio, segundo Chevrel e Cimaz (2016), estes são utilizados como tratamentos de portadores da OI como adjuvantes. Já o análogo da PTH, é um potente agente anabólico e tem sido utilizado no tratamento da osteoporose em adultos, demonstrando redução da incidência de fraturas e seu uso, também, como adjuvante na terapêutica empregada aos pacientes diagnosticados com OI em adultos está sob investigação.

De acordo com os estudos feitos por Bajpai, Kabra e Gupta et al. (2017), a utilização de fármacos para fomentar a formação osteoblástica do osso numa patologia maioritariamente causada pelo osteoblasto produtor de colágeno. Outros estudos, a exemplo, de Glorieux (2008) feitos anteriormente, bem como os de Rauch e Glorieux (2014); e mais recentemente, os de Cheung e Glorieux (2018), descreveram os resultados obtidos com de análogo de PTH, afirmando ser este um candidato atrativo no tratamento de crianças portadoras com OI. No entanto, foi salientado, em ambos os estudos, que o uso desta classe de fármacos em crianças acometidas por OI não se mostrou segura.

Na atualidade, o tratamento que tem proporcionada uma melhoria na qualidade de vida dos pacientes acometidos pelo OI tem sido a utilização de bifosfonados. Medicamentos esses que tem proporcionado melhora substancial na fragilidade óssea, ajudando ainda na mobilidade articular, aumentando a massa óssea vertebral, o que, conseqüentemente, diminui quantidade de fraturas. O resultado iminente é que se tem demonstrado a contribuição na diminuição no número de fraturas e melhor resultado do tratamento cirúrgico das deformidades (GLORIEUX, 2018; PHILLIPI; REMMINGTON; STEINER, 2018).

Na literatura, mediante os diversos estudos, os bifosfonados são considerados como potentes inibidores da reabsorção óssea. Este grupo de medicamentos é usado para o tratamento de pacientes adultos com perda de massa óssea e com aumento da fragilidade óssea. E, mesmo não tendo o conhecimento total do mecanismo de ação da droga, é sabido que atuam inibindo os osteoclastos e, conseqüentemente, atrasam a apoptose dos osteoblastos, conforme mostrados nos trabalhos de Hugles, Wright e Uy et al. (2015), bem como os de Phillipi, Remmington e Steiner (2018).

De acordo com relatos nos estudos de Aragão e Silva (2007) e, posteriormente, por Kano e Oliveira (2009), quando analisado dos primeiros 30 pacientes, diagnosticados com OI, maiores de três anos de idade que receberam o tratamento com pamidronato, um tipo de bifosfonado, no *Shriners Hospital for Children*, Montreal, Canadá, foi percebido que a densidade mineral óssea aumentou 41,9 +/-29% por ano, e o que é mais relevante da importância da utilização da medicação foi em relação ao desvio do valor normal da densidade óssea (escore-Z) no qual obteve um aumento de -5,3 +/- 1,2 a - 3,4 +/- 1,5.

A espessura da cortical dos ossos metacarpeanos aumentou, assim como a

altura dos corpos vertebrais. Todos os pacientes diagnosticados com OI e tratados fizeram referência substancial ao alívio da dor, bem como o aumento da capacidade funcional. Todavia, foi observado como único efeito colateral, ainda na fase inicial, na primeira vez que os pacientes utilizaram a droga, o desenvolvimento de reação tipo pseudogripal, com febre de duração inferior a 24 horas (ENGELBERT et al, 2007; ENGELBERT et al., 2014).

Os resultados, dos referidos autores se mostraram promissores e passaram a ministrar a medicação às crianças com idade inferior a três anos, estabelecendo o tratamento com o pamidronato. No referido grupo etário, os resultados obtidos foram muito mais estimulantes que nas crianças maiores (ENGELBERT et al., 2014).

No grupo tratado, houve aumento da densidade mineral óssea entre 86% e 227%, com expressivo incremento do escore-z, não sendo observada no grupo controle nenhuma significativa alteração da densidade óssea. Ouve um aumento significativamente da superfície projetada das vértebras (que reflete as fraturas vertebrais) posterior ao tratamento, onde não se evidenciou, também, nenhuma variação junto ao grupo controle.

Observou-se no referido estudo uma redução do número de fraturas, o que pode não ser um bom indicador da eficácia, pois se sabe que junto aos pacientes diagnosticados com OI o referido tende a decrescer com o passar da idade, e na maioria dos casos, diminui em função das alterações hormonais da puberdade. Ressaltam, porém, que o número de fraturas foi significativamente menor no grupo submetido ao tratamento do que no grupo controle.

Assim, como os estudos de Engelbert et al. (2014), anteriormente, Plotkin, Rauch e Bishop et al. (2010) já havia concluído que o tratamento com pamidronato em pacientes diagnosticados com OI e que tenham sido de forma grave afetados, sendo, também, menores de 3 anos de idade, foi seguro o medicamento no tratamento, porque aumentou a densidade mineral óssea e, conseqüentemente, diminuiu a taxa de fraturas.

Além do pamidronato, outro bifosfonado utilizado no tratamento de pacientes diagnosticados com OI é o alendronato, tendo a sua via de administração oral. A sua utilização inicial foi mediante a liberação para tratamento como terapia voltada para prevenção e curar da osteoporose em pacientes adultos, sendo assim, demonstrada benéfica para os pacientes diagnosticados com OI (PLOTKIN; RAUCH; BISHOP et al., 2010; WARD; DENKER; PORRAS et al., 2015).

A base principal do manejo clínico, conforme mostrado nos estudos de Basel e Steiner (2009), bem como nos de Monti, Mottes e Fraschini et al. (2010) perpassa por três tipos de tratamento, conforme mostrado no Quadro 5.

Quadro 5 – Base principal no manejo clínico do tratamento de pacientes diagnosticados com OI

Tipo de Tratamento	Manejo
Não cirúrgico	Fisioterapia, órteses, próteses, terapia ocupacional, entre outros
Cirúrgico	Intervenções com hastes intramedulares, entre outros
Farmacológico	Bifosfonados

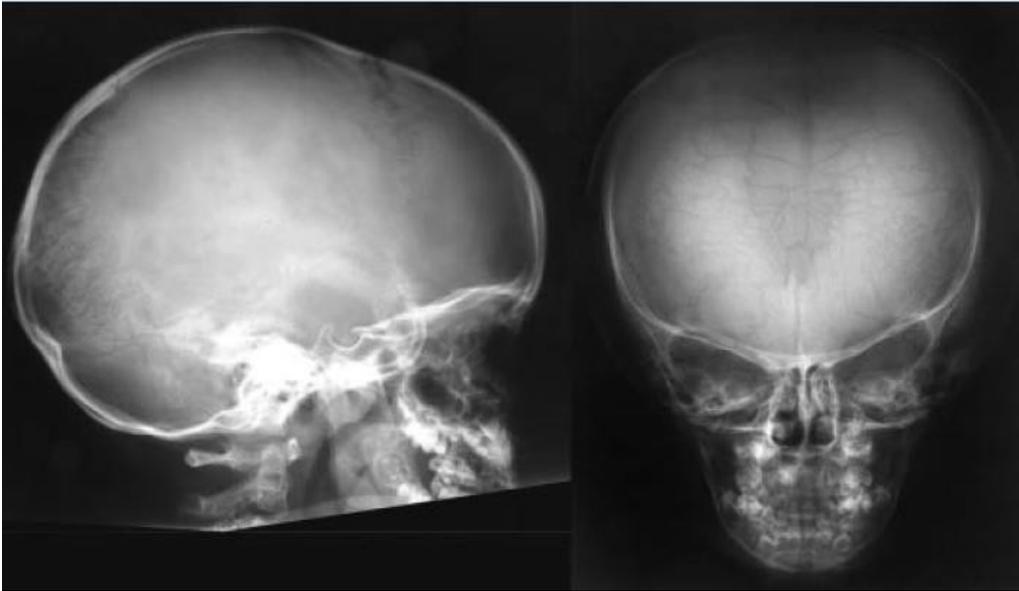
Fonte: Elaboração própria (2020), adaptado de Basel e Steiner (2009) e Monti, Mottes e Fraschini et al. (2010).

Atualmente, o tratamento farmacológico está consolidado em diversos países, incluindo o cenário brasileiro e desde o ano de 2001, através da Portaria nº 2.305, de 19 de dezembro de 2001, que o Ministério da Saúde (MS) estabeleceu Centros de Referência para Osteogênese Imperfeita (CROI), objetivando a otimização e o controle do tratamento dos pacientes diagnosticados com OI. O Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) foi o centro credenciado no Rio Grande do Sul (BRASIL, 2001).

Em 2010, sob a Portaria SAS nº 714, o MS dispôs sobre o protocolo clínico e as diretrizes terapêuticas para o tratamento de pacientes diagnosticados com OI, consolidando o tratamento dispensado com alendronato para pacientes com mais de 18 anos, na observância dos seguintes critérios: diagnóstico de formas moderadas a graves, tipos III ou IV e mais de 3 fraturas/ano, fraturas de vértebras ou deformidade óssea, com comprovação radiológica (BRASIL, 2010).

Há indicação, também, para utilização do pamidronato quando o paciente diagnosticado com OI for menor de 18 anos e sejam portadores de fenótipos moderados a graves, tipos III ou IV, ou de fenótipo tipo I com dor crônica, mais de 3 fraturas/ano, sem trauma significativo nos últimos 2 anos, fraturas de vértebras ou com deformidades dos membros com necessidade cirúrgica e radiografia simples de crânio, coluna e ossos longos, evidenciando fraturas ou escoliose ou ossos wormianos, conforme Figura 12 (BRASIL, 2010).

Figura 12 – Múltiplos ossos wormianos



Fonte: Kim, Jin e Kosaki et al. (2013).

Conforme descrito na Figura 12, tem-se à esquerda, radiografia de perfil do crânio de uma doente de 4 anos de idade com OI tipo IV. À direita, radiografia anteroposterior 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.

Nos pacientes com mais de 18 anos, os critérios são os seguintes: diagnóstico de formas moderadas a graves, tipos III ou IV, mais de 3 fraturas/ano, fraturas de vértebras ou deformidade óssea, com comprovação radiológica, laudo médico ou exames demonstrando intolerância ao bisfosfonado oral (dispepsia, refluxo gastroesofágico, hérnia de hiato) ou impossibilidade de manter ortostatismo após uso do medicamento (BRASIL, 2010).

A Oi é uma doença com ampla variedade clínica que depende majoritariamente do seu tipo. Apesar de não existir tratamento curativo, o uso medicamentoso de bifosfonato e tratamento cirúrgico, com colocação de hastes intramedulares, parecem promover a redução da incidência de novas fraturas (ROHRBACH; GIUNTA, 2012).

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em conformidade com o desenho metodológico traçado no bojo dessa dissertação (Figuras 2 e 3), a Tabela 1, descreve, por ordem cronológica os artigos que fazem parte da revisão sistemática de literatura, com abordagem sobre OI. A partir dessa descrição, a discussão contemplará 03 (tres) categorias às quais buscam discorrer: a) estudo sobre a importancia e conhecimento da OI; b) tratamentos farmacologicos dispensados; e, c) cirurgia com célula-tronco.

Tabela 1 – Artigos selecionados para a revisão sistemática de literatura, em ordem cronológica, sobre OI

AUTOR (ES) /ANO	OBJETIVO	METODOLOGIA	RESULTADOS
Bradbury, Barlow e Hannon (2011)	Analisar se os bifosfonatos podem aumentar a densidade mineral óssea (DMO) em crianças com osteogênese imperfeita (OI).	Meta-análise de estudos publicados de bifosfonatos orais em adultos e crianças com OI. Vinte e sete participantes (dez homens e dezessete mulheres) completaram o estudo.	Não ficou demonstrado uma diferença significativa na incidência de fraturas em pacientes com OI tratados com bifosfonatos orais. Risedronato em adultos com OI tipo I resulta em aumentos modestos, mas significativos na DMO em LS e diminuição da renovação óssea.
Georgescu, Vlad e Gavrilu et al. (2013)	Descrever as dificuldades do cirurgião no Serviço de Ortopedia do Hospital de Emergência Clínica Infantil "Maria Sklodowska Curie", em Bucareste, na área de tratamento cirúrgico das formas moderadas e graves de OI, no período de maio de 2002 a maio de 2012.	Estudo de coorte com pacientes com OI atendidos no ambulatório, sendo operados 32, totalizando 81 cirurgias. Destes, 28 pacientes, com idades entre 2 e 27 anos, se beneficiaram com a cirurgia reconstrutiva dos membros pélvicos.	O tratamento cirúrgico nas formas graves de OI deve ser adaptado a cada caso.
Biggin e Munns (2014)	Descrever o diagnóstico e tratamento dispensado para a OI.	Revisão de literatura.	A terapia com bifosfonatos continua a ser a base do tratamento médico na OI e demonstrou diminuir a dor óssea, melhorar o bem-estar, melhorar a força e a mobilidade muscular e diminuir a incidência de fraturas.
Amim e Shazly (2014)	Revisar as evidências disponíveis e discutir os pontos de controvérsia, incluindo os parâmetros de sucesso do tratamento e preditores pós-natal do resultado do Tratamento em longo prazo para a OI.	Revisão de literatura.	O transplante de células-tronco no útero fornece uma melhor oportunidade para intervenção pré-natal precoce enquanto o feto está pré-imune e antes que qualquer dano permanente ocorra.

Fonte: Elaboração própria (2020).

Tabela 1 – Artigos selecionados para a revisão sistemática de literatura, em ordem cronológica, sobre OI (continuação...)

AUTOR (ES) /ANO	OBJETIVO	METODOLOGIA	RESULTADOS
Jerry, Chan e Götherström (2014)	Descrever a OI como uma doença grave que pode ser diagnosticada antes do nascimento, onde o transplante de células-tronco mesenquimais (MSC) tem o potencial de melhorar a estrutura óssea, o crescimento e a consolidação da fratura.	Revisão de literatura, analisando dois pacientes com OI que receberam transplante pré e pós-natal de MSC.	Os resultados sugerem que o transplante pré-natal de CTM alogênica em OI é seguro. Por esse motivo, as infusões de reforço pós-natal usando o mesmo doador MSC foram realizadas com benefício clínico e sem quaisquer eventos adversos.
Dwan, Phillipi e Steiner et al. (2014)	Avaliar a eficácia e segurança dos bifosfonatos no aumento da densidade mineral óssea, reduzindo fraturas e melhorando a função clínica em pessoas com osteogênese imperfeita.	Revisão de literatura de ensaios clínicos randomizados e quase randomizados comparando bifosfonatos com placebo, sem tratamento ou intervenções comparativas em todos os tipos de osteogênese imperfeita.	Os bisfosfonatos são comumente prescritos para indivíduos com OI. Evidências atuais, embora limitadas, demonstram que os bifosfonatos orais ou intravenosos aumentam a densidade mineral óssea em crianças e adultos com essa condição.
O'Sullivan, der Kamp e Kilbane et al. (2014)	Revisar a resposta ao tratamento em uma coorte de pacientes adultos com OI.	Revisão de 16 prontuários de pacientes com OI atendidos em uma clínica de doenças ósseas metabólicas, considerando o tratamento com bifosfonatos e hormônio da paratireóide humana recombinante (rhPTH).	A OI é um distúrbio debilitante, mas o curso da doença pode ser alterado pelo tratamento que aumenta a DMO, como bifosfonatos e rhPTH. Tanto a BMD serial quanto a BTM auxiliam na avaliação da resposta à intervenção.
Sinikumpu, Ojaniemi, Lehenkari et al. (2015)	Descrever o estado da arte atual no tratamento do tipo mais grave de OI em recém-nascidos e pré-escolares com suas fraturas ósseas.	Revisão sistemática.	Fraturas e ossos fracos podem, conseqüentemente, causar deformidade nos membros e coluna vertebral e incapacidade física crônica.
Hald, Evangelou e Langdahl et al. (2015)	Obter uma melhor visão sobre os efeitos da terapia com bifosfonatos no risco de fratura em pacientes com osteogênese imperfeita por meio da realização de uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados nos quais as fraturas foram um desfecho relatado.	Meta-análise. Seis estudos elegíveis foram identificados envolvendo 424 indivíduos com 751 pacientes-ano de acompanhamento.	Ensaio com potência adequada com um desfecho de fratura são necessários para investigar os riscos e benefícios dos bifosfonatos nessa condição.
Westgren e Götherström (2014)	Analisar se o transplante de células-tronco antes do nascimento é uma opção realista para o tratamento da osteogênese imperfeita.	Revisão de literatura	O transplante de células-tronco mesenquimais (MSC) tem o potencial de melhorar a estrutura e estabilidade óssea, crescimento e cicatrização de fraturas.

Fonte: Elaboração própria (2020).

Tabela 1 – Artigos selecionados para a revisão sistemática de literatura, em ordem cronológica, sobre OI (continuação...)

AUTOR (ES) /ANO	OBJETIVO	METODOLOGIA	RESULTADOS
Hoyer-Kuhn, Netzer e Semle (2015)	Descrever a fisiopatologia e tratamento para a OI.	Revisão de literatura.	Os sinais mais proeminentes são fraturas devido a traumas baixos e deformidades de ossos longos e vértebras. Pacientes adicionais podem ser afetados por nanismo, escoliose Dentinogenesis imperfecta, surdez e uma descoloração azulada da esclera.
Dwan, Phillipi e Steiner (2016)	Avaliar a eficácia e segurança dos bifosfonatos no aumento da densidade mineral óssea, reduzindo fraturas e melhorando a função clínica em pessoas com osteogênese imperfeita.	Revisão de literatura.	Os bifosfonatos são comumente prescritos para indivíduos com osteogênese imperfeita.
Marom, Lee e Grafe et al. (2016)	Resumir os achados recentes a respeito das estratégias farmacológicas e biológicas para o tratamento de pacientes com OI.	Revisão de literatura.	A terapia com bifosfonatos, que se tornou a base do tratamento na OI, tem se mostrado benéfica no aumento da massa óssea e, em certa medida, na redução do risco de fratura.
Persiani, Ranaldi, Martini et al. (2016)	Analisar OI e pé torto, por ser considerada uma combinação rara.	Relato de caso e revisão de literatura.	O tratamento cirúrgico final para correção do pé torto pode ser feito mais cedo, se necessário.
Reyes, Hitz e Prieto-Alhambra et al. (2016)	Compilar as características básicas dessas drogas e delinear os benefícios e efeitos colaterais mais importantes e fornecer um contexto clínico, bem como uma agenda de pesquisa para preencher as lacunas em nosso conhecimento.	Revisão de literatura.	Nas últimas décadas, o aprimoramento dos bifosfonatos e o aumento do número de novos bifosfonatos comercializados alteraram o manejo clínico dessas doenças.
Thomas e DiMeglio (2016)	Descrever os avanços na Classificação e Tratamento da Osteogênese Imperfeita.	Revisão de literatura.	A terapia farmacológica com medicamentos bifosfonatos é agora rotineiramente utilizada para formas moderadas a graves e parece ter um bom perfil de segurança e benefícios para a saúde óssea. Novas terapias com outros anti-reabsorventes, estão em desenvolvimento.
Biggin e Munns (2017)	Mostrar a terapia de longo prazo com bifosfonatos na Osteogênese Imperfeita.	Revisão de literatura.	Os bifosfonatos aumentam a densidade mineral óssea, principalmente das vértebras, e reduzem o risco de fratura na população pediátrica de OI.
Palomo, Vilaça e Lazaretti-Castro (2017)	Diagnosticar a OI discutindo os genes recém-descobertos envolvidos na mesma, a partir da revisão do manejo dessa doença em crianças e adultos.	Revisão de literatura.	O tratamento com bifosfonato diminui as taxas de fratura de ossos longos, mas essas fraturas ainda são frequentes.

Fonte: Elaboração própria (2020).

Tabela 1 – Artigos selecionados para a revisão sistemática de literatura, em ordem cronológica, sobre OI (continuação...)

AUTOR (ES) /ANO	OBJETIVO	METODOLOGIA	RESULTADOS
Rosemberg, Goiano e Akkari et al. (2018)	Apresentar um novo modelo de haste intramedular telescópica (TIR), avaliar seus efeitos no tratamento de pacientes com osteogênese imperfeita (OI) moderada e grave e comparar os achados com os de outras hastes telescópicas.	Estudo de caso com 21 crianças/pacientes (ambos os sexos), foram submetidos a 52 operações femorais.	O TIR apresenta uma relação custo-benefício satisfatória com menores índices de complicações e baixos custos de produção.
Fang, Liu e Xu et al. (2018)	Demonstrar se o bifosfonatos aumenta a densidade mineral óssea (DMO) de pacientes com osteogênese imperfeita (OI), estudando comparativamente a eficácia e segurança do ácido zoledrônico intravenoso e alendronato oral em pacientes com OI.	Ensaios clínicos randomizados com 136 crianças.	Uma infusão de 5 mg de ZOL e ALN oral semanalmente teve efeitos semelhantes no aumento da DMO e redução da reabsorção óssea em crianças e adolescentes com OI. ZOL foi superior ao ALN na redução da taxa de fratura clínica.
Sridharan e Sivaramakrishnan (2018)	Mostrar as intervenções para melhorar a densidade mineral óssea e reduzir o risco de fratura em OI.	Meta-análise de ensaios clínicos controlados randomizados.	Das intervenções disponíveis, os bifosfonatos orais podem ter um desempenho melhor do que outros na osteogênese imperfeita. Esta evidência deve ser considerada preliminar e pode mudar com futuros ensaios clínicos diretos.
Rossi, Lee e Marom (2019)	Delinear a compreensão atual dos mecanismos moleculares e da história natural da osteogênese imperfeita e descrever o desenvolvimento de novos tratamentos para esse distúrbio.	Revisão de literatura.	Osteogêneses imperfecta é uma displasia esquelética caracterizada por fragilidade óssea e manifestações extraesqueléticas.
Sabir e Cole (2019)	Mostrar a evolução do cenário terapêutico em evolução de distúrbios esqueléticos genéticos (GSDs) e as principais condições e seus principais diferenciais.	Revisão retrospectiva baseada na literatura.	Mostraram novas abordagens para o desenvolvimento de drogas, desde o reaproveitamento de drogas até os transplantes de células-tronco intra-útero, considerando a fisiopatologia óssea, caminhos genéticos e desafios do desenvolvimento de terapias genéticas para GSDs.
Olvera, Stolzenfeld e Fisher et al. (2019)	Mostrar a administração de pamidronato durante a gravidez e a lactação induz a preservação temporal da massa óssea materna em um modelo de OI em camundongo.	Estudo de caso.	Nenhum efeito esquelético negativo foi observado em filhos de mães tratadas com PAM, apesar da prevenção da perda óssea induzida pela lactação.

Fonte: Elaboração própria (2020).

Tabela 1 – Artigos selecionados para a revisão sistemática de literatura, em ordem cronológica, sobre OI (continuação...)

AUTOR (ES) /ANO	OBJETIVO	METODOLOGIA	RESULTADOS
Marini, Do e Feingold et al. (2020)	Discutir as características, etiologia, diagnóstico, diagnóstico diferencial e tratamentos dispensados à OI.	Revisão e literatura.	É um grupo clínico e geneticamente heterogêneo de doenças hereditárias do tecido conjuntivo. A incidência de formas reconhecíveis no nascimento é de 1: 10-20.000.
Zieba, Munivez e Castellon et al. (2020)	Mostrar como se dá a cura de fratura em modelos pré-clínicos relacionados ao colágeno de Osteogênese Imperfeita	Estudo de caso, com camundongos.	Os dados fornecem informações valiosas sobre o efeito da matriz extracelular (ECM) na consolidação da fratura, um mecanismo mal compreendido, e apoiam a necessidade de prevenção de fraturas primárias diminuindo a incidência de refratura e deformidade em pacientes com OI.

Fonte: Elaboração própria (2020).

De posse dos extratos relacionados aos estudos da Tabela 1, estes foram categorizados e analisados em conformidade com os seguintes passos:

- a) Estudo sobre a importância e conhecimento da OI, sendo 05 (cinco) artigos (ANEXO A);
- b) Tratamentos farmacológicos dispensados, sendo 15 (quinze) artigos (ANEXO B);
- c) Cirurgia com células-tronco, sendo 06 (seis) artigos (ANEXO C).

Na primeira categoria “**Estudo sobre a importância e conhecimento da OI**” observou-se que 05 (cinco) estudos fazem referência direta à busca da compreensão da OI, quando se percebeu unanimidade entre os autores analisados em que as OI se caracterizam como doenças genéticas e, por sua vez, passam a afetar a estrutura e a função dos tecidos aos quais contêm colágeno, conforme mostrado nos estudos de Hoyer-Kuhn, Netzer e Semle (2015), bem como os de Sabir e Cole (2019).

No entanto, embora os referidos autores tenham mencionado a importância de se compreender a OI, Rossi, Lee e Marom (2019) salientaram ao delinear a compreensão atual dos mecanismos moleculares que seu conhecimento está na compreensão da incidência que é de aproximada 1 a cada 10.000 nascimentos, tendo como frequência dominante o padrão de herança autossômico.

Os referidos autores foram enfáticos em afirmar que uma melhor compreensão dos mecanismos da OI permitirá o desenvolvimento de terapias direcionadas, às quais, digam-se de passagem, são muito necessárias para promover a melhoria do resultado em indivíduos afetados com a patologia.

Há unanimidade entre os autores Hoyer-Kuhn, Netzer e Semle (2015); Rossi, Lee e Marom (2019); Sabir e Cole (2019); Marini, Do e Feingold et al. (2020); e, Zieba, Munivez e Castellon et al. (2020) de que normalmente, as causas da OI são por conta das mutações em genes que se envolvem na formação do colágeno do tipo I, que consiste ser o responsável principal pelo desenvolvimento ósseo, e, dentro dessa mutação ocorre a redução na sua produção normal.

Para Sabir e Cole (2019) e Marini, Do e Feingold et al. (2020) o quadro clínico nas OI é caracterizado por fragilidade óssea, baixa estatura e progressiva deformidade óssea, principalmente nos ossos longos como o fêmur e o úmero. Complementando, os estudos de Zieba, Munivez e Castellon et al. (2020) mostraram que consistem em manifestações comuns sendo as escleróticas cinza ou azulada, a dentinogênese imperfeita (DI), a hipoacusia, a hiperelasticidade da pele, a hipermobilidade articular e a dor crônica, podendo, inclusive, conforme estudos de Sabir e Cole (2019) ser possível a ocorrência de ossos wormianos nas suturas do crânio. E, por conta disso, Hoyer-Kuhn, Netzer e Semle (2015) foram enfáticos em afirmar a existência de uma variedade clínica distinta para a OI.

Complementando, Hoyer-Kuhn, Netzer e Semle (2015) descreveram que na infância, os tratamentos médicos mais avançados são os bifosfonatos para aumentar a massa óssea e reduzir a taxa de fratura. As intervenções cirúrgicas são necessárias para o tratamento das fraturas, para a correção das deformidades e devem ser sempre acompanhadas de intervenções fisioterapêuticas e reabilitadoras.

Não diferente, Sabir e Cole (2019) descreveram que existem de novas drogas para tratamento terapêutico, salientando o transplante de células-tronco, requerendo manejo genético.

Sobre essa questão, corroborando com os demais autores, Marini, Do e Feingold et al (2020), mostraram que a característica marcante da OI é a fragilidade óssea, com suscetibilidade à fratura por trauma mínimo, bem como deformidade óssea e deficiência de crescimento. E, dessa forma, independentemente da etiologia, requer manejo clínico e análise genética, bem como aconselhamento genético, cirúrgico e farmacológico (bifosfonatos, anticorpo antiligante RANK,

análogo do hormônio da paratireóide humano recombinante, hormônio do crescimento) são componentes essenciais do cuidado completo para indivíduos que têm OI.

Dentro do que foi analisado nesta categoria é possível compreender que, os autores – autores Hoyer-Kuhn, Netzer e Semle (2015); Rossi, Lee e Marom (2019); Sabir e Cole (2019); Marini, Do e Feingold et al. (2020); e, Zieba, Munivez e Castellon et al. (2020) – comungam do mesmo entendimento e compreensão acerca da importância que se deve dar à OI, onde no geral, a partir de sua compreensão, requer que a abordagem seja multidisciplinar para o manejo desse conjunto de distúrbios.

Em relação à análise da segunda categoria “**Tratamentos farmacológicos dispensados**”, foram identificados 15 artigos que tratam diretamente dessa categoria, tendo em vista que anteriormente, a terapia utilizada nos paciente com OI era tão-somente com base na fisioterapia e cirurgia corretiva. Atualmente, dispõe os médicos de inibidores da reabsorção óssea, os conhecidos como bifosfonatos, que clinicamente, também, tem estabelecido seus benefícios.

Dentro desse contexto, observou-se que mesmo sendo os bifosfonatos base de tratamento para a OI os autores Bradbury, Barlow e Hannon (2011) ao analisá-los descreveu que não existe uma diferença significativa, porque os tratamentos orais com essa medicação “podem” aumentar a DMO em crianças; onde o seu uso em adultos o resultado é modesto, conforme descritos no estudo de O'Sullivan, der Kamp e Kilbane et al. (2014).

Não diferente, Hald, Evangelou e Langdahl et al. (2015), comungando do mesmo entendimento descreveram em seus estudos que os efeitos dos bifosfonatos na prevenção de fraturas na osteogênese imperfeita são inconclusivos.

Esse posicionamento dos referidos autores é diferente do que mostraram os estudos de Biggin e Munns (2014) quando ao descreve o diagnóstico e tratamento dispensado para a OI, deixando claro que a base da terapia consiste em diminuir a dor óssea, propiciando melhoria e bem-estar ao paciente, além de melhorar a força e mobilidade muscular, tendendo, portando, a diminuir as fraturas.

Esse entendimento é, também, o de Dwan, Phillipi e Steiner (2016), pois que ao avaliar a eficácia e segurança dos bifosfonatos ficou demonstrado serem limitados, porque não mostraram ser diferentes em sua capacidade de aumentar a DMO e, portanto, não está claro se o tratamento com bifosfonato oral ou intravenoso

diminui consistentemente as fraturas, embora vários estudos relatem isso independentemente e nenhum estudo relate um aumento na taxa de fraturas com o tratamento, quando descreveu limitações do uso de bifosfonatos em crianças e adultos com OI; esse entendimento é de Fang, Liu e Xu et al. (2018).

Corroborando com o entendimento de Dwan, Phillipi e Steiner (2016), Marom, Lee e Grafe et al. (2016) nos seus achados em relação às estratégias farmacológicas utilizadas para pacientes com OI descreveu que a resposta ao tratamento não é tão robusta como a observada na osteoporose e parece menos eficaz em certos tipos de OI e em pacientes adultos com OI em comparação com a maioria dos casos pediátricos.

Assim, ficou demonstrado que nos estudos dos autores Dwan, Phillipi e Steiner (2016) não foram mostrados que os bifosfonatos melhoram conclusivamente o estado clínico (reduzem a dor; melhoram o crescimento e a mobilidade funcional) em pessoas com OI.

Não diferente de Biggin e Munns (2014) e Dwan, Phillipi e Steiner et al. (2014) entendem que a utilização do bifosfonatos é comumente descrito pela comunidade médica para pacientes diagnosticados com OI. Todavia, são enfáticos em afirmar que as evidências de benefícios são limitadas, tanto em crianças como em adultos. E, por isso os estudos de O'Sullivan, de Kamp e Kilbane et al. (2014) salientaram, também, que é necessário a ocorrência de mais estudos, porque os mesmos são necessários no que diz respeito à prevenção de fraturas.

Complementando, Biggin e Munns (2014) e Dwan, Phillipi e Steiner et al. (2014) descreveram, também, em seus estudos que essa medicação não mostrou ser diferentes em sua capacidade de aumentar a MDO. E, dessa forma, não está claro se o tratamento com bifosfonatos oral ou intravenoso diminui consistentemente as fraturas, embora vários estudos relatem isso independentemente e nenhum estudo relate um aumento na taxa de fraturas com o tratamento. Os estudos incluídos aqui não mostram que os bifosfonatos melhoram conclusivamente o estado clínico (reduzem a dor; melhoram o crescimento e a mobilidade funcional) em pessoas com OI. Diferentemente do que foi mostrado nos estudos de Sridharan e Sivaramakrishnan (2018) quando mostraram em suas intervenções que os bifosfonatos orais e a teriparatida aumentam significativamente a DMO, mas não estão associados à redução do risco de fratura.

Para Biggin e Munns (2017) é possível através do tratamento com

bifosfonatos que o paciente obtenha ganhos em força e mobilidade, juntamente com o efeito permissivo em cirurgia ortopédica (por exemplo, em combinação com haste intramedular) e fisioterapia, resultaram em melhoria da qualidade de vida para aqueles com OI.

Mas, anteriormente, os estudos de Hald, Evangelou e Langdahl et al. (2015) buscando obter uma melhor visão sobre os efeitos da terapia com bifosfonatos no risco de fratura em pacientes com OI, por meio da realização de uma metanálise de ensaios clínicos randomizados nos quais as fraturas foram um desfecho relatado, mostrou pela necessidade de investigação dos riscos e benefícios dos bifosfonatos para pacientes nesta condição.

Para Sinikumpu, Ojaniemi, Lehenkari et al. (2015), os bifosfonatos revolucionaram o tratamento de crianças recém-nascidas com OI grave tipo II. Sobre essa questão, Reyes, Hitz e Prieto-Alhambra et al. (2016) ao estudar as características básicas da farmacologia aplicada ao tratamento de OI, foi enfático ao afirmar que apesar das diferenças entre os ensaios clínicos randomizados e os estudos observacionais, em geral todos os bifosfonatos licenciados comprovaram reduzir o risco de fratura por meio da inibição da reabsorção óssea. Outros efeitos benéficos incluem a redução da dor na metástase óssea e potencialmente uma diminuição na mortalidade.

Não diferente os estudos de Thomas e DiMeglio (2016) mostraram que a terapia medicamentosa com bifosfonatos é agora rotineiramente, sendo utilizada para formas moderadas a graves e parece ter um bom perfil de segurança e benefícios para a saúde óssea.

No entanto, mesmo de posse do entendimento que o bifosfonatos diminui as taxas de fraturas, os estudos de Palomo, Vilaça e Lazaretti-Castro (2017) discordando dos estudos de Sinikumpu, Ojaniemi, Lehenkari et al. (2015); Reyes, Hitz e Prieto-Alhambra et al. (2016); e, de Thomas e DiMeglio (2016), salientaram que novos agentes antirreabsortivos e anabolizantes estão sendo investigados, mas a eficácia e a segurança desses medicamentos, especialmente em crianças, precisam ser mais bem estabelecidas antes que possam ser usados na prática clínica.

Diferente dos demais estudos, Olvera, Stolzenfeld e Fisher et al. (2019) mostraram a administração de pamidronato durante a gravidez e a lactação induz a preservação temporal da massa óssea materna em um modelo de OI, onde o

pamidronato- (PAM-) amplificou os ganhos de massa óssea induzidos pela gravidez e a perda óssea induzida pela lactação foram prevenidos. Essa preservação da massa óssea foi menos robusta quando o PAM foi administrado nos estágios finais da lactação em comparação com o início da gravidez e o primeiro dia da lactação. A osteólise de osteócitos induzida pela gravidez também foi observada e não foi afetada pelo tratamento com PAM.

Para Biggin e Munns (2014) novas terapias estão começando a surgir à medida que se compreende mais sobre as vias de sinalização envolvidas na formação óssea, a exemplo, do mencionado por Sinikumpu, Ojaniemi, Lehenkari et al. (2015), quando salienta a necessidade de cirurgia na maioria dos pacientes devido à alta frequência das fraturas. Incluindo o posicionamento de Marom, Lee e Grafe et al. (2016) quando mostraram que novos tratamentos farmacológicos estão sendo desenvolvidos, incluindo agentes anti-reabsorção, tratamento anabólico e abordagens de terapia genética e celular.

E, embora, Thomas e DiMeglio (2016) tenham evidenciado ser rotina utilizar os bifosfonatos no tratamento da OI, outras modalidades potenciais de tratamento podem incluir terapia genética ou transplante de células mesenquimais.

Ao final da discussão foi possível compreender que parte dos autores compreender ser benéfico o uso de bifosfonato, mas a grande maioria tem posicionamento diferente, que o medicamento deixa a desejar no tratamento contra a OI. Dentro desse contexto, o tratamento das OI deve ser iniciado o mais precocemente possível em centros especializados que dispõem de uma equipe multiprofissional.

Na última categoria analisada que faz referência à “**Cirurgia com células-tronco**”, foram analisados, conforme metodologia traçada, 06 (seis) artigos que tratam diretamente da questão. Saliente-se, no entanto, que em todos os artigos, quais sejam das categorias do “**Estudo sobre a importância e conhecimento da OI**” e/ou dos “**Tratamentos farmacológicos dispensados**” mencionaram a importância, em determinados casos, da cirurgia com células-tronco.

Assim, dentre os artigos analisados, os estudos de Georgescu, Vlad e Gavriiliu et al. (2013) mostrou que o tratamento cirúrgico da OI deve ser adaptado caso a caso, pois que qualquer que seja a técnica cirúrgica utilizada, conhecida ou inovadora, é conveniente se restabelecer a deambulação de um jovem que há quase 20 anos é obrigado a usar cadeira de rodas e que já sofreu dezenas de cirurgias

sem sucesso.

Para Amim e Shazly (2014) o desenvolvimento da terapia com células-tronco permite que os cientistas considerem essa opção para o tratamento radical de muitas doenças genéticas, incluindo a OI. No entanto, salientou, também, que poucos ensaios em animais e humanos para o tratamento da OI foram publicados, e os resultados foram promissores, mas ainda controversos.

Nos estudos de Jerry, Chan e Götherström (2014) ao analisar pacientes com OI que receberam transplante pré e pós-natal de células-tronco mesenquimais (MSC), descreveu que a OI é uma doença grande e que, portanto, a terapia celular é de provável benefício clínico com crescimento linear melhorado, mobilidade e incidência de fratura reduzida. Todavia, mencionou que infelizmente, o efeito é transitório.

Já Westgren e Götherström (2014) ao analisar se o transplante de células-tronco antes do nascimento (pré-natal) e, também no pós-natal, é uma realidade, quando em estudos pré-clínicos e clínicos de OI foi sugerido que esse procedimento é seguro e tem efeitos positivos.

Os estudos dos referidos autores demonstraram que o transplante de células resultou em melhor crescimento linear, mobilidade e redução na incidência de fraturas. No entanto, o efeito é transitório e, por esse motivo, o retransplante pode ser necessário. Até o momento, a experiência nessa área é limitada, e estudos adequados são necessários para determinar com precisão se o transplante de MSC tem benefício clínico no tratamento da OI.

Persiani, Ranaldi, Martini et al. (2016), analisou a OI e o pé torto tornando chegando à conclusão de que a associação incomum entre OI e pé torto não é sindrômica.

Rosemberg, Goiano e Akkari et al. (2018) buscou apresentar um modelo de haste intermedular telescópica (TIR) visando avaliar os efeitos em pacientes com OI, salientando o custo-benefício de seu uso ser satisfatória, sendo o TIR uma alternativa viável ao bastão Fassier-Duval comumente usado. Perceberam que o surgimento do desenho de novas hastes telescópicas, que possibilitam um novo horizonte para proporcionar ao paciente uma melhoria da qualidade de vida.

Todavia, há unanimidade entre os autores analisados de que a terapia celular se mostra como uma possibilidade de tratamento que não foca apenas no controle sintomático, mas em tratamento efetivo da patologia. É necessário, também, proceder à uma avaliação dos pacientes, associados aos aspectos médicos

convencionais. Na atualidade, considerando a cirurgia de terapia celular, aspectos que envolvem a percepção dos fatores emocionais, sociais e ambientais tem se tornado de fundamental importância para a otimização dos cuidados e tratamentos prescritos pela equipe de saúde, sobretudo, a de fisioterapia.

Entende-se, pelo exposto, junto aos autores analisados que o papel atribuído ao transplante ósseo na OI é obter uma estrutura óssea do tamanho adequado com a idade e que, posteriormente, seja integrada de forma que a resistência óssea ofereça ao paciente a possibilidade de ficar em pé e andar, onde devem as epífises consideradas como mais volumosas serem preservadas para manter a mobilidade das articulações adjacentes. É, também, obrigatória a preservação das placas de crescimento em crianças que se encontrem em pleno crescimento.

A chance dos pacientes com formas graves de OI reside na cirurgia reconstrutiva, um campo de grande interesse e em permanente processo de transformação. Os implantes atualmente disponíveis nem sempre satisfazem os requisitos de um caso particular, sendo necessária a sua melhor adaptação ao caso clínico ou, porque não, o desenvolvimento de novos modelos. Hastes intramedulares feitas de liga de memória de níquel e titânio mencionado em alguns estudos, bem como transplante de medula óssea – citados na maioria dos estudos – pode representar o futuro no tratamento das formas incapacitantes desta doença rara.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho de pesquisa identificou na literatura novas tecnologias: tratamento cirúrgico/medicamentoso para prevenção de fraturas nos indivíduos acometidos pela osteogênese imperfeita. No entanto isso foi possível diante da compreensão acerca da análise dos aspectos bioquímicos da OI, salientando o diagnóstico e diagnóstico diferencial da patologia, quando, também, permitiu a identificação, na literatura nacional, as perspectivas do uso da terapia gênica e da terapia celular, sobretudo, no que concernem aos avanços e incorporação nos serviços públicos junto ao SUS e privados de saúde, à luz da investigação acerca das barreiras/limitações existentes.

Respondendo ao primeiro questionamento no que diz respeito à prevenção de fraturas na OI, o que vem sendo indicado na literatura nacional e internacional, ficou demonstrado ser a OI uma doença não somente compreendida como genética, mas, também, hereditária com ocorrência mediante a uma deficiência na produção de colágeno, proteína que visa dar sustentação às células dos ossos, tendões e da pele, o que por sua vez causa fragilidade óssea ao portador da patologia.

Ficou demonstrado que o colágeno é um relevante e importante componente estrutural dos ossos, e dentro desse contexto, a inexistência ou deficiência tornam os tornam, de forma anormal, quebradiços; isto é, os pacientes sofrem desse mal, incorrendo em fraturas e, conseqüentemente, sendo diagnosticados com OI. O cuidado e a prevenção tem relação direta com a conduta e manuseio aos quais serão diferenciados nas diversas formas da doença – branda, intermediária ou grave –, onde a variação do cuidado na forma mais grave e na intermediária, e mais próximo ao normal, na forma branda da doença.

Respondendo ao questionamento de quais os tratamentos medicamentosos utilizados, na atualidade, foi possível compreender, mediante os resultados apresentados se depreende com a elevada complexidade do diagnóstico e tratamento da OI. A elevada heterogeneidade clínica de acordo com os diferentes tipos de OI faz com que os objetivos do tratamento nestes doentes sejam diferentes e consistam em desfrutar de uma vida normal nas formas mais leves ou em conseguir uma certa autonomia com diminuição do risco de fraturas nas formas

moderadas-graves.

A literatura analisada na revisão sistemática descreve que o tratamento visa à melhor qualidade de vida e envolve equipe multidisciplinar, uma vez que o portador do distúrbio OI requer atendimento clínico, cirúrgico e de reabilitação fisioterápica.

Existem múltiplas formas de tratamento que têm sido testadas, sem sucesso, incluindo vários medicamentos. E, dessa forma, tanto a variabilidade clínica quanto a funcional desta entidade requer que a abordagem seja multidisciplinar, sobretudo, porque o tratamento que deve ser dispensado para pacientes diagnosticados com a OI tem dependência direta com sua gravidade e, principalmente, a idade do doente.

Na maioria dos autores analisados ficou demonstrado em seus estudos que o ácido zoledrônico (biofosfanatos) tem sido o medicamento que tem mostrado com bons resultados, inibindo a reabsorção óssea e, conseqüentemente, reduzindo o número de fratura, promovendo, com isso, o alívio da dor.

Ressaltaram os estudos analisados que o biofosfanatos proporcionam condicionamento e aumento da massa óssea e, conseqüentemente, possibilitando a diminuição da dor músculo-esquelética, resultando no aumento da altura dos corpos vertebrais, diminuindo a taxa de fraturas. Não diferente, em consonância com a medicação tem-se a fisioterapia que atua como coadjuvante quando da utilização de ortóteses, apresentando um papel fundamental que previne não somente a atrofia muscular, mas, também, a anquilose e, principalmente, a perda de autonomia.

Para o questionamento feito sobre o uso de órteses, tratamentos cirúrgicos e utilização de hastes intramedulares vêm sendo utilizados na prevenção das fraturas, há unanimidade entre os autores que a terapia gênica e a terapia celular são opções para o futuro. Todavia, em muitos estudos foram observados a existência de associação entre a terapêutica médica e cirúrgica, com a incidência de inúmeros benefícios óbvios, sobretudo, porque possibilita ao portador da OI a redução do número de fraturas, vindo, dessa forma, reforçar a noção de que a abordagem multidisciplinar destes doentes deve ser considerada como primordial.

O entendimento é, portanto, de que dentro desse contexto, todos os esforços devem ser concentrados para permitir uma melhor qualidade de vida para os portadores de OI.

Atrelado a isso, a discussão trazida pelos autores sobre as discussões que envolvem futuras perspectivas da terapia gênica e da terapia celular, ficou demonstrado que a terapia celular se mostra como uma possibilidade de tratamento

que não foca apenas no controle sintomático, mas em tratamento efetivo da patologia. No que se refere ao tratamento cirúrgico, tem-se o desenho de novas hastes telescopadas, que possibilitam um novo horizonte para proporcionar ao paciente uma melhoria da qualidade de vida. A pretensão, portanto, é que compreendo a existência de novas tecnologias de prevenção de fraturas para pacientes diagnosticados com OI.

Conclui-se, portanto, que os autores são unânimes de que outras modalidades potenciais de tratamento incluem a terapia genética ou transplante de células mesenquimais, onde as cirurgias de terapia se mostram como uma possibilidade de tratamento que não foca apenas no controle sintomático, mas em tratamento efetivo da patologia.

E, dessa forma, espera-se que esta pesquisa possa propiciar um melhor entendimento acerca do tratamento da enfermidade em torno da OI, para que sejam avaliadas as novas estratégias e tecnologias na prevenção de fraturas, solidificando-se como protocolo para o tratamento da OI a terapia celular.

5 REFERÊNCIAS

ABOI – Associação Brasileira de osteogênese imperfeita. 2012. Disponível em [www.aboi.org.br].

ACAR, J.; BREIL, B.; LAVABRE, J. Osteogenese imparfeite et insuffisance aortique. **Ann. Med. Interne** 8: 514, 2010.

AITCHISON, K.; OGILVIE, D.; HONEYMAN, M. et al. Homozygous osteogenesis imperfecta unlinked to collagen I genes. **Hum Genet**; 78:233-6.2018.

ALGUACIL-DIEGO, D.; RUEDA, F.M.; CONCHES, M. G. Tratamiento ortésico en pacientes com osteogênese imperfecta. **An Pediatr.**;74:131.e1-131.e6. 2011.

ANDIA, D.C.; CERRI, P.S.; SPOLIDORIO, L.C. Bone tissue: morphological and histophysiological aspects. **Rev Odontol UNESP**; 35(2): 191-98. 2006.

ARAGÃO, Ana Luiza Andrade; SILVA, Ivani Novato Silva. Uso de bifosfonatos em crianças e adolescentes. **Rev Med Minas Gerais**. 2007; 17(1/2 Supl 3): S218-S225. 2007.

ASSIS, M.C; PLOTKIN H.; GLORIEUX F.H.; SANTILI C. “Osteogenesis Imperfecta”: novos conceitos. **Rev Bras Ostop**. 27: 323-7. 2002

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE OSTEOGÊNESE IMPERFEITA. ABOI. **Dados estatísticos de portadores de OI**. Brasil: Senando Federal, 2009.

BALDRIDGE D., et al. CRTAP and LEPRE1 mutations in recessive Osteogenesis imperfecta. **Human Mutation**. 29(12):1435-1442. 2008.

BAJPAI, A.; KABRA, M.; GUPTA, N. et al. Intravenous pamidronate therapy in osteogenesis imperfecta: response to treatment and factors influencing outcome. **Journal of pediatric orthopedics**. 127(2):225-7. 2017.

BARBOSA-BUCK CO, Orioli IM, Dultra MG, Lopez-Camelo J, Castilla EE, Cavalcanti DP. Clinical epidemiology of skeletal dysplasias in South America. **Am J Med Genet**. 2012 May, Part A 158 A: 1038-1045.

BARROS, E.R.; SARAIVA, G.L.; de OLIVEIRA, T.P. et al. 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**; 25(5-6):485-91. 2012.

BASEL, D; Steiner RD. Osteogenesis imperfecta: recent findings shed new light on this once well-understood condition. **Genet Med**. 11(6):375-85. 2009.

BEIGHTON, P. Report of the International Working Group on the Nomenclature of Heritable Disorders of Connective Tissue. **Am. J. Med. Genet.** 29: 581,2018.

BRASIL. **Portaria nº 2.305**, de 19 de dezembro de 2001, dispõe sobre o estabelecimento dos Centros de Referência para Osteogênese Imperfeita (CROI), objetivando a otimização e o controlar do tratamento dos pacientes diagnosticados com OI. Brasília: Ministério da Saúde, 2001.

BRASIL. **Portaria SAS nº 714**, o MS dispôs sobre o protocolo clínico e as diretrizes terapêuticas para o tratamento de pacientes diagnosticados com OI, consolidando o tratamento dispensado com alendronato para pacientes com mais de 18 anos. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

BRIGHTON, P.; WINSHIP, I.; BEHARI, D. The ocular form of osteogenesis imperfecta: a new autosomal recessive syndrome. **Clin. Genet.** 28:69, 2015.

BRESLAU-SIDERIUS EJ; Engelbert RH; Pals G; van der Sluijs JA. Bruck syndrome: a rare combination of bone fragility and multiple congenital joint contractures. **J Pediatr Orthop B.** 7:35-8, 1998.

BURNEI, G.; VLAD, C.; GEORGESCU, I. et al. Osteogenesis imperfecta: diagnosis and treatment. **The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons**;16(6):356-66. 2018.

BYERS, P.H. Brittle bones-fragile molecules: disorders of collagen gene structure and expression. **Trends Genet.** 16: 293, 2010.

BYERS, P.H.; STEINER, R.D. Osteogenesis imperfecta. **Annu Rev Med.**; 143: 269-82. 2012.

CABRAL WA; Chang W; Barnes AM; Weis M; Scott MA; Leikin S, et al. Prolyl 3-hydroxylase 1 deficiency cause a recessive metabolic bone disorder resembling lethal/severe Osteogenesis imperfecta. **Nat Genet.** 40(7):927. 2008.

CAROTHERS, A.D.; McALLION, S.J.; PATERSON, C.R. Risk of dominant mutation in older fathers: evidence from Osteogenesis imperfecta. **J.Med.Genet.** 23:227, 2016.

CASTILLO H & SAMSON-FANG, L.; Effects of bisphosphonates in children with Osteogenesis imperfecta: an AACPDM systematic review. **Developmental medicine and child neurolog.**; 51(1):17-29, 2009.

CHEUNG, M.S.; GLORIEUX, F.H. Osteogenesis Imperfecta: update on presentation and management. **Reviews in endocrine & metabolic disorders**; 9(2):153-60. 2018.

CHEVREL, G.; CIMAZ, R. Osteogenesis imperfecta: new treatment options. **Current rheumatology reports**; 8(6):474-9. 2016.

COLE, W.G. et al. The clinical features of three babies with Osteogenesis imperfecta resulting from the substitution of glycine by arginine in the pro $\alpha 1$ (I) chain of type I procollagen. **J.MedGenet.** 27: 278, 2010.

ENGELBERT, R.H.; van DER GRAAF, Y.; van EMPELEN, R. *et al.* Osteogenesis Imperfecta In Childhood: Impairment And Disability. **Pediatrics**; 2:1-7. 2007.

ENGELBERT, R.H.; UITERWAAL, C.S.; GERVER, W.J. *et al.* Osteogenesis imperfecta in childhood: impairment and disability. A prospective study with 4-year follow-up. **Arch Phys Med Rehabil.**; May; 85(5):772-8. 2014.

ESCOBAR, C.; MALVEIRO, D.; SALGADO, A. Osteogênese Imperfeita – Experiência do Serviço de Ortopedia do Hospital Dona Estefânia. **Acta Med Port.**; Jan-Feb; 26(1):5-11. 2013.

FANO, V.; RODRÍGUEZ, C.M.; DEL PINO, M. *et al.* Osteogénesis imperfecta. Evaluación clínica, funcional y multidisciplinaria de 65 pacientes. **An Pediatr.**; 72:324-30. 2010.

FERENHOF, H.A.; FERNANDES, R.F. Desmistificando a revisão de literatura como base para redação científica: método SSF. **Revista ACB: Biblioteconomia em Santa Catarina, Florianópolis, SC: v. 21, n. 3, ago./nov., 2016**

GLORIEUX, F.H. Osteogenesis Imperfecta. **Best Pract e Resarc Clin Rheumat.**; 22:85-100. 2008.

GLORIEUX, F.H, Ward LM, Rauch F, Roughley PJ, Travers R. Osteogenesis Imperfecta type VI: a form of brittle bone disease with a mineralization defect. **Journal of Bone and Mineral Research.** 2002; 17(1):30-8.

GRAY, P.H.K. A case of Osteogenesis imperfecta, associated with dentinogenesis imperfecta, dating from antiquity. **Clin.Radiol.** 20:106,1969.

HACKLEY L, MERRITT L. Osteogenesis imperfecta in the neonate. **Advances in neonatal care: official journal of the National Association of Neonatal Nurses**; 8 (1):21-30; quiz 1-2. 2018.

HUGLES, D.E.; WRIGHT, K.R.; UY, H.L. *et al.* Bisphosphonates Promote Apoptosis In Murine Osteoclasts In Vitro And In Vivo. **J Bone Miner Res.**; 10:1478-87. 2015.

JUNQUEIRA, L.C.; CARNEIRO, J. **Histologia básica.** Rio de janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

LYRA, T.G.; *et al.* *Osteogenesis Imperfecta* em Obstetrícia. Relato de Caso. **Rev Bras Anestesiol.**; 60: 3: 321-24. 2010.

LOOSER, E. Zur Kenntis der Osteogenesis Imperfecta congenita et tarda. **Mitt Grenzgeb Med Chir.**; 15: 161-165. 1906.

- KANNO, C.M.; OLIVEIRA, J.A. Características clínicas e radiográficas da osteogênese imperfeita associada à dentinogênese imperfeita. **Revista Odonto**. V. 17, n. 33, São Bernardo do Campo, SP, Universidade Metodista de São Paulo, jan. jun. 2009.
- KIM, O.H.; JIN, D.K.; KOSAKI, K. et al. Osteogenesis imperfecta type V: clinical and radiographic manifestations in mutation confirmed patients. **American journal of medical genetics Part A**; 161A(8):1972-9. 2013.
- KOAY, M.A.; BROWN, M.A. Genetic disorders of the LRP5-Wnt signalling pathway affecting the skeleton. **Trends Mol Med**.; 111:129–37. 2015.
- LEVIN, L.S.; BRADY, J.M.; MELNICK, M. Scanning electron microscopy of teeth in dominant osteogenesis imperfecta. **Am.J.Med.Genet**. 5: 189, 2010.
- MAINES, E.; MONTI, E.; DORO, F. et al. Children and adolescents treated with neridronate for osteogenesis imperfecta show no evidence of any osteonecrosis of the jaw. **Journal of bone and mineral metabolism**; 30(4):434-8. 2012.
- MALEBRANCHE, N. Osteogenesis imperfeita: a propósito de seis casos. **Pediatria**. (São Paulo) 4:334,1982.
- MARINI, J.C.; CABRAL, W.A.; BARNES, A.M. et al. Components of the collagen prolyl 3-hydroxylation complex are crucial for normal bone development. **Cell Cycle**. Jul; 6(14):1675-81. 2017.
- MASI, L.; AGNUSDEI, D.; BILEZIKIAN, J. et al. Taxonomy of rare genetic metabolic bone disorders. **Osteoporos Int**.; Jun 13, 2015.
- MONTI, E.; MOTTES, M.; FRASCHINI, P. et al. Current and emerging treatments for the management of osteogenesis imperfecta. **Ther Clin Risk Manag**.; 6:367-81. 2010.
- PHILLIPI, C.A.; REMMINGTON, T.; STEINER, R.D. Bisphosphonate Therapy For Osteogenesis Imperfecta. **Cochrane Database Of Systematic Reviews**; Issue 14. Art. No.: Cd005088. 2018.
- PINNEL, S.R. et al. A heritable disorder of connective tissue: Hydroxylysine-deficient collagen disease. **N.Engl. J.Med**. 1186:1013, 2012.
- PLOTKIN, H.; RAUCH, F.; BISHOP, N.J. et al. Pamidronate treatment of severe osteogenesis imperfecta in children under 3 years of age. **J Clin Endocrinol Metab**.; May; 85(5):1846-50. 2010.
- PROCKOP, D.J. et al. The biosynthesis of collagen and its disorders. **N.Engl.J.Med**.; 300:13, 2019.
- PROCKOP, D J. et al. Type I procollagen: the gene-protein system that harbors most of the mutations causing Osteogenesis imperfecta and probably more common heritable disorders of connective tissue. **Am.J.Med.Genet**. 34:60, 2019b.

PYOTT, S.M. et al. Mutation in PPIB (cyclophilin B) delay type I procollagen chain association and result in perinatal lethal to moderate Osteogenesis imperfecta phenotypes. **Hum Mol Genet.** 20:1595-609, 2011.

RAUCH, F.; GLORIEUX, F.H. Osteogenesis imperfecta. **Lancet**; 363 (9418):1377-85. 2014.

RAUCH, F.; LALIC, L.; ROUGHLEY, P. et al. 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**; 25(6):1367-74. 2010.

ROHRBACH, M.; GIUNTA, C. Recessive osteogenesis imperfecta: clinical, radiological, and molecular findings. American journal of medical genetics Part C, **Seminars in medical genetics.**; 160C(3):175-89. 2012.

ROUGHLEY, P.J.; RAUCH, F.; GLORIEUX, F. Osteogenesis Imperfecta – Clinical and Molecular Diversity. **European Cells and Materials.** 5:41-47. 2013.

SANDBERG, M.M. Matrix in cartilage and bone development: current views on the function and regulation of major organic components. **Ann Med**; 23:207-17. 2011.

SANTILI, C. Avaliação clínica, radiográfica e laboratorial de pacientes com osteogênese imperfeita. **Rev. Assoc. Med Bras.**; 51(4):214-20. 2005.

SHAPIRO J.R.; THOMPSON C.B.; WU Y.; NUNES M.; GILLENJ C.; Effect of zoledronic acid in adults with Osteogenesis imperfecta. **Endocrinol Nutr.**; 57(6):245-50. 2010.

SILLENCE, D.O. Osteogenesis imperfect. An expanding panorama of variants. **Clin.Ortop.** 159:11, 1981.

SILLENCE, D.O. Osteogenesis imperfect nosology and genetics. **Ann. N.Y.Acad. Sci.** 543:1, 1988.

SILLENCE, D.O.; RIMOIN, D.L.; DANKS, D.M. Clinical Variability in Osteogenesis Imperfecta – Variable Expressivity or Genetic Heterogeneity. **Birth Defects**; 15:113,1979.

SILLENCE, D.O.; SENN, A.S.; DANKS, D.M. /Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. **J.Med.Genet.**; 16: 101,1979.

STEINMAN, B. et al. Cysteine in the triple - helical domain of one allelic product of the alpha 1(1) gene of type I collagen produces a lethal form of Osteogenesis imperfecta. **J.Biol.Chem.**; 259:11129, 2014.

STEINMAN, B.; NICHOLLS, A.; POPE, P.M. - Clinical Variability of Osteogenesis Imperfecta Reflecting Molecular Heterogeneity: Cysteine Substitutions in the alpha-1 (I) Collagen Chain Producing Lethal and Mild Forms. **J.Biol.Chem.** 261:8958, 2016.

STEINER, R.D.; PEPIN, M.G.; BYERS, P.H. Osteogenesis Imperfecta. **Gene Reviews**, December 12, 2019.

van DIJK, F.S.; BYERS, P.H.; DALGLEISH, R. et al. EMQN best practice guidelines for the laboratory diagnosis of osteogenesis imperfecta. **European journal of human genetics: EJHG**; 20(1):11-9. 2012.

van DIJK, F.S.; NESBITT, I.M.; NIKKELS, P.G. et al. CRTAP mutations in lethal and severe Osteogenesis imperfecta: the importance of combining biochemical and molecular genetic analysis. **European journal of human genetics: EJHG**; 17:1560-69. 2009.

van DIJK F.S.; PALS, G.; van RIJN, R.R. et al. Classification of Osteogenesis Imperfecta revisited. **European journal of medical genetics**; 53(1):1-5. 2010.

WALLIS, G.A.; SYKES, B.; BYERS, P.H. et al. Osteogenesis imperfect type III: mutations in the type I collagen structural genes, COL1A1 and COL1A2, are not necessarily responsible. **Med Genet.**; Jun; 130(6): 492–496. 2013.

WARD, L.M.; DENKER, A.E.; PORRAS, A. et al. Single-dose pharmacokinetics and tolerability of alendronate 35- and 70-milligram tablets in children and adolescents with osteogenesis imperfecta type I. **J Clin Endocrinol Metab.**; Jul; 90(7):4051-6. 2015.

WATZL M.T.P.; ABREU, A.V.; KRUSE, R. Tratamento cirúrgico das deformidades e fraturas em membros inferiores na osteogênese imperfeita. **Acta Ortop Bras.**;17(4):202-6. 2009.

WEIL, U.H. Osteogenesis Imperfecta: Historical Background. **Clin. Orthop.** 159:6,1981.

WEKRE, L.L.; ERIKSEN, E.F.; FALCH, J.A. Bone mass, bone markers and prevalence of fractures in adults with osteogenesis imperfecta. **Archives of osteoporosis**; 6(1-2):31-8. 2011.

ANEXO A – Tabela 2 – Artigos selecionados para a revisão sistemática de literatura:
Estudo sobre a importância e conhecimento da OI

Hoyer-Kuhn, Netzer e Semle (2015)	Descrever a fisiopatologia e tratamento para a OI.	Revisão de literatura.	Os sinais mais proeminentes são fraturas devido a traumas baixos e deformidades de ossos longos e vértebras. Pacientes adicionais podem ser afetados por nanismo, escoliose Dentinogenesis imperfecta, surdez e uma descoloração azulada da esclera.
Rossi, Lee e Marom (2019)	Delinear a compreensão atual dos mecanismos moleculares e da história natural da osteogênese imperfeita e descrever o desenvolvimento de novos tratamentos para esse distúrbio.	Revisão de literatura.	Osteogênese imperfecta é uma displasia esquelética caracterizada por fragilidade óssea e manifestações extraesqueléticas.
Sabir e Cole (2019)	Mostrar a evolução do cenário terapêutico em evolução de distúrbios esqueléticos genéticos (GSDs) e as principais condições e seus principais diferenciais.	Revisão retrospectiva baseada na literatura.	Mostraram novas abordagens para o desenvolvimento de drogas, desde o reaproveitamento de drogas até os transplantes de células-tronco intra-útero, considerando a fisiopatologia óssea, caminhos genéticos e desafios do desenvolvimento de terapias genéticas para GSDs.
Marini, Do e Feingold et al. (2020)	Discutir as características, etiologia, diagnóstico, diagnóstico diferencial e tratamentos dispensados à OI.	Revisão e literatura.	É um grupo clínico e geneticamente heterogêneo de doenças hereditárias do tecido conjuntivo. A incidência de formas reconhecíveis no nascimento é de 1: 10-20.000.
Zieba, Munivez e Castellon et al. (2020)	Mostrar como se dá a cura de fratura em modelos pré-clínicos relacionados ao colágeno de Osteogênese Imperfeita	Estudo de caso, com camundongos.	Os dados fornecem informações valiosas sobre o efeito da matriz extracelular (ECM) na consolidação da fratura, um mecanismo mal compreendido, e apoiam a necessidade de prevenção de fraturas primárias diminuindo a incidência de refratura e deformidade em pacientes com OI.

Fonte: Elaboração própria, a partir dos dados extraídos da Tabela 1 (2021).

ANEXO B – Tabela 3 – Artigos selecionados para a revisão sistemática de literatura:
Tratamentos farmacológicos dispensados para a OI

AUTOR (ES) /ANO	OBJETIVO	METODOLOGIA	RESULTADOS
Bradbury, Barlow e Hannon (2011)	Analisar se os bisfosfonatos podem aumentar a densidade mineral óssea (DMO) em crianças com osteogênese imperfeita (OI).	Meta-análise de estudos publicados de bisfosfonatos orais em adultos e crianças com OI. Vinte e sete participantes (dez homens e dezessete mulheres) completaram o estudo.	Não ficou demonstrado uma diferença significativa na incidência de fraturas em pacientes com OI tratados com bisfosfonatos orais. Risedronato em adultos com OI tipo I resulta em aumentos modestos, mas significativos na DMO em LS e diminuição da renovação óssea.
Biggin e Munns (2014)	Descrever o diagnóstico e tratamento dispensado para a OI.	Revisão de literatura.	A terapia com bisfosfonatos continua a ser a base do tratamento médico na OI e demonstrou diminuir a dor óssea, melhorar o bem-estar, melhorar a força e a mobilidade muscular e diminuir a incidência de fraturas.
Dwan, Phillipi e Steiner et al. (2014)	Avaliar a eficácia e segurança dos bisfosfonatos no aumento da densidade mineral óssea, reduzindo fraturas e melhorando a função clínica em pessoas com osteogênese imperfeita.	Revisão de literatura de ensaios clínicos randomizados e quase randomizados comparando bisfosfonatos com placebo, sem tratamento ou intervenções comparativas em todos os tipos de osteogênese imperfeita.	Os bisfosfonatos são comumente prescritos para indivíduos com OI. Evidências atuais, embora limitadas, demonstram que os bisfosfonatos orais ou intravenosos aumentam a densidade mineral óssea em crianças e adultos com essa condição.
O'Sullivan, der Kamp e Kilbane et al. (2014)	Revisar a resposta ao tratamento em uma coorte de pacientes adultos com OI.	Revisão de 16 prontuários de pacientes com OI atendidos em uma clínica de doenças ósseas metabólicas, considerando o tratamento com bisfosfonatos e hormônio da paratireóide humana recombinante (rhPTH).	A OI é um distúrbio debilitante, mas o curso da doença pode ser alterado pelo tratamento que aumenta a DMO, como bisfosfonatos e rhPTH. Tanto a BMD serial quanto a BTM auxiliam na avaliação da resposta à intervenção.
Sinikumpu, Ojaniemi, Lehenkari et al. (2015)	Descrever o estado da arte atual no tratamento do tipo mais grave de OI em recém-nascidos e pré-escolares com suas fraturas ósseas.	Revisão sistemática.	Fraturas e ossos fracos podem, consequentemente, causar deformidade nos membros e coluna vertebral e incapacidade física crônica.
Hald, Evangelou e Langdahl et al. (2015)	Obter uma melhor visão sobre os efeitos da terapia com bisfosfonatos no risco de fratura em pacientes com osteogênese imperfeita por meio da realização de uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados nos quais as fraturas foram um desfecho relatado.	Meta-análise. Seis estudos elegíveis foram identificados envolvendo 424 indivíduos com 751 pacientes-ano de acompanhamento.	Ensaio com potência adequada com um desfecho de fratura são necessários para investigar os riscos e benefícios dos bisfosfonatos nessa condição.

Fonte: Elaboração própria, a partir dos dados extraídos da Tabela 1 (2021).

ANEXO B – Tabela 3 – Artigos selecionados para a revisão sistemática de literatura:
Tratamentos farmacológicos dispensados para a OI (Continuação ...)

AUTOR (ES) /ANO	OBJETIVO	METODOLOGIA	RESULTADOS
Dwan, Phillipi e Steiner (2016)	Avaliar a eficácia e segurança dos bifosfonatos no aumento da densidade mineral óssea, reduzindo fraturas e melhorando a função clínica em pessoas com osteogênese imperfeita.	Revisão de literatura.	Os bifosfonatos são comumente prescritos para indivíduos com osteogênese imperfeita. Evidências, embora limitadas, demonstram que os bifosfonatos orais ou intravenosos aumentam a densidade mineral óssea em crianças e adultos com essa condição.
Marom, Lee e Grafe et al. (2016)	Resumir os achados recentes a respeito das estratégias farmacológicas e biológicas para o tratamento de pacientes com OI.	Revisão de literatura.	A terapia com bifosfonatos, que se tornou a base do tratamento na OI, tem se mostrado benéfica no aumento da massa óssea e, em certa medida, na redução do risco de fratura.
Reyes, Hitz e Prieto-Alhambra et al. (2016)	Compilar as características básicas dessas drogas e delinear os benefícios e efeitos colaterais mais importantes e fornecer um contexto clínico, bem como uma agenda de pesquisa para preencher as lacunas em nosso conhecimento.	Revisão de literatura.	Nas últimas décadas, o aprimoramento dos bifosfonatos e o aumento do número de novos bifosfonatos comercializados alteraram o manejo clínico dessas doenças.
Thomas e DiMeglio (2016)	Descrever os avanços na Classificação e Tratamento da Osteogênese Imperfeita.	Revisão de literatura.	A terapia farmacológica com medicamentos bifosfonatos. Novas terapias com outros anti-reabsorventes, bem como agentes anabólicos e anticorpos do fator de crescimento transformador (TGF) β estão em desenvolvimento.
Biggin e Munns (2017)	Mostrar a terapia de longo prazo com bifosfonatos na Osteogênese Imperfeita.	Revisão de literatura.	Os bifosfonatos aumentam a densidade mineral óssea, principalmente das vértebras, e reduzem o risco de fratura na população pediátrica de OI.
Palomo, Vilaça e Lazaretti-Castro (2017)	Diagnosticar a OI discutindo os genes recém-descobertos envolvidos na mesma, a partir da revisão do manejo dessa doença em crianças e adultos.	Revisão de literatura.	O tratamento com bifosfonato diminui as taxas de fratura de ossos longos, mas essas fraturas ainda são frequentes.
Fang, Liu e Xu et al. (2018)	Demonstrar se o bifosfonatos aumenta a densidade mineral óssea (DMO) de pacientes com osteogênese imperfeita (OI), estudando comparativamente a eficácia e segurança do ácido zoledrônico intravenoso e alendronato oral em pacientes com OI.	Ensaios clínicos randomizados com 136 crianças.	Uma infusão de 5 mg de ZOL e ALN oral semanalmente teve efeitos semelhantes no aumento da DMO e redução da reabsorção óssea em crianças e adolescentes com OI. ZOL foi superior ao ALN na redução da taxa de fratura clínica.

Fonte: Elaboração própria, a partir dos dados extraídos da Tabela 1 (2021).

ANEXO B – Tabela 3 – Artigos selecionados para a revisão sistemática de literatura:
Tratamentos farmacológicos dispensados para a OI (Continuação ...)

Sridharan e Sivaramakrishnan (2018)	Mostrar as intervenções para melhorar a densidade mineral óssea e reduzir o risco de fratura em OI.	Meta-análise de ensaios clínicos controlados randomizados.	Das intervenções disponíveis, os bifosfonatos orais podem ter um desempenho melhor do que outros na osteogênese imperfeita. Esta evidência deve ser considerada preliminar e pode mudar com futuros ensaios clínicos diretos.
Olvera, Stolzenfeld e Fisher et al. (2019)	Mostrar a administração de pamidronato durante a gravidez e a lactação induz a preservação temporal da massa óssea materna em um modelo de OI em camundongo.	Estudo de caso.	Nenhum efeito esquelético negativo foi observado em filhos de mães tratadas com PAM, apesar da prevenção da perda óssea induzida pela lactação.

Fonte: Elaboração própria, a partir dos dados extraídos da Tabela 1 (2021).

ANEXO C – Tabela 4 – Artigos selecionados para a revisão sistemática de literatura:
Cirurgia com células-tronco para a OI

AUTOR (ES) /ANO	OBJETIVO	METODOLOGIA	RESULTADOS
Georgescu, Vlad e Gavrilu et al. (2013)	Descrever as dificuldades do cirurgião no Serviço de Ortopedia do Hospital de Emergência Clínica Infantil "Maria Sklodowska Curie", em Bucareste, na área de tratamento cirúrgico das formas moderadas e graves de OI, no período de maio de 2002 a maio de 2012.	Estudo de coorte com pacientes com OI atendidos no ambulatório, sendo operados 32, totalizando 81 cirurgias. Destes, 28 pacientes, com idades entre 2 e 27 anos, se beneficiaram com a cirurgia reconstrutiva dos membros pélvicos. As osteotomias Sofield-Millar foram praticadas e 69 hastes telescópicas Sheffield foram implantadas em 25 pacientes e 43 cirurgias.	O tratamento cirúrgico nas formas graves de OI deve ser adaptado a cada caso.
Amim e Shazly (2014)	Revisar as evidências disponíveis e discutir os pontos de controvérsia, incluindo os parâmetros de sucesso do tratamento e preditores pós-natal do resultado do tratamento em longo prazo para OI.	Revisão de literatura.	O transplante de células-tronco no útero fornece uma melhor oportunidade para intervenção pré-natal precoce enquanto o feto está pré-imune e antes que qualquer dano permanente ocorra.
Jerry, Chan e Götherström (2014)	Descrever a OI como uma doença grave que pode ser diagnosticada antes do nascimento, onde o MSC tem o potencial de melhorar a estrutura óssea, o crescimento e a consolidação da fratura.	Revisão de literatura, analisando dois pacientes com OI que receberam transplante pré e pós-natal de MSC.	Os resultados sugerem que o transplante pré-natal de CTM alogênica em OI é seguro. Por esse motivo, as infusões de reforço pós-natal usando o mesmo doador MSC foram realizadas com benefício clínico e sem quaisquer eventos adversos.
Westgren e Götherström (2014)	Analisar se o transplante de células-tronco antes do nascimento é uma opção realista para o tratamento da osteogênese imperfeita.	Revisão de literatura	O transplante de células-tronco mesenquimais (MSC) tem o potencial de melhorar a estrutura e estabilidade óssea, crescimento e cicatrização de fraturas.
Persiani, Ranaldi, Martini et al. (2016)	Analisar OI e pé torto, por ser considerada uma combinação rara.	Relato de caso e revisão de literatura.	O tratamento cirúrgico final para correção do pé torto pode ser feito mais cedo, se necessário.
Rosemberg, Goiano e Akkari et al. (2018)	Apresentar um novo modelo de haste intramedular telescópica (TIR), avaliar seus efeitos no tratamento de pacientes com OI moderada e grave e comparar os achados com os de outras hastes telescópicas.	Estudo de caso com 21 crianças/pacientes (ambos os sexos), foram submetidos a 52 operações femorais.	O TIR apresenta uma relação custo-benefício satisfatória com menores índices de complicações e baixos custos de produção.

Fonte: Elaboração própria, a partir dos dados extraídos da Tabela 1 (2021).