

Osteogénese Imperfeita – Experiência do Serviço de Ortopedia do Hospital Dona Estefânia



Osteogenesis Imperfecta – Experience of Dona Estefânia's Hospital Orthopedics' Department

Carlos ESCOBAR¹, Duarte MALVEIRO², António SALGADO², Maria Inês SANTOS³, João LAMEIRÃO CAMPAGNOLO⁴, Manuel CASSIANO NEVES⁴
Acta Med Port 2013 Jan-Feb;26(1):5-11

RESUMO

Introdução/Objectivos: A osteogénese imperfeita (OI) é uma doença genética caracterizada por fragilidade óssea e osteopenia. O tratamento implica uma abordagem multidisciplinar e tem como objectivo a melhoria da qualidade de vida. Os autores pretendem descrever as características de uma amostra de crianças com OI, avaliar o tratamento realizado e a evolução clínica pré e pós terapêutica.

Material e Métodos: Estudo observacional, longitudinal, retrospectivo e analítico, com base nos dados obtidos da consulta dos processos de todos os doentes com OI incluídos no protocolo de tratamento com pamidronato no Hospital Dona Estefânia. As variáveis estudadas foram: sexo, idade de diagnóstico, antecedentes familiares de OI, idade de fractura, localização da fractura, número de fracturas, terapêutica médica/cirúrgica, idade de início do tratamento médico, número de ciclos de terapêutica médica, idade da terapêutica cirúrgica, complicações da terapêutica cirúrgica. Adoptou-se um nível de significância de 5%.

Resultados: De 21 doentes, 61,9% eram do sexo masculino e 11 tinham registado o diagnóstico do tipo de OI (cinco do tipo I, três tipo III, três tipo IV). A idade média de diagnóstico foi de 20,6 meses, verificando-se dois picos diagnósticos: no primeiro mês – 37%, e aos 24 meses – 26%. Em média os doentes apresentaram 0,62 fracturas/doente/ano, 17,4% das quais no período perinatal e 62% antes dos três anos de idade. A maioria das fracturas ocorreu nos membros inferiores (55,6%). Todos os doentes realizaram tratamento médico, com início em média aos 4,3 anos. Na amostra com seguimento ($n=14$) verificou-se diminuição no número de fracturas após o início do tratamento com pamidronato (de 0,76 para 0,35 fracturas/doente/ano). Foram colocadas cavilhas endomedulares em nove doentes (64,3%). Em oito doentes foram colocadas nos fémures, quatro unilaterais e quatro bilaterais, não existindo antecedentes de fractura em três casos. Não se registaram novas fracturas nos ossos encavilhados.

Conclusão: A OI é uma doença com uma ampla variabilidade clínica que depende maioritariamente do seu tipo. Apesar de não existir tratamento curativo, o tratamento médico com bifosfonatos e o tratamento cirúrgico, com colocação de cavilhas endomedulares, parece reduzir a incidência de novas fracturas.

Palavras-chave: Osteogénese Imperfeita; Criança.

ABSTRACT

Introduction/Aims: Osteogenesis imperfecta (OI) is a genetic disorder characterized by bone fragility and osteopenia. Treatment involves a multidisciplinary approach and aims to improve the quality of life. The authors aimed to describe the characteristics of a sample of children with OI, to evaluate the treatment and clinical outcome before and after therapy.

Material and Methods: An observational, longitudinal, retrospective and analytic study based on data obtained from the analysis of the clinical files of all patients with OI included in the pamidronate treatment protocol in Dona Estefânia's Hospital. The studied variables were: gender, age at diagnosis, familiar history of OI, age at fracture, fracture location, number of fractures, medical/surgical therapy, age at onset of treatment, number of courses of medical therapy, age at surgical treatment and its complications. A five percent statistics significance level was adopted.

Results: in 21 patients, 61.9% were male and 11 had its OI type registered (five type I, three type III, three type IV). The average age of diagnosis was 20.6 months and there were two diagnostic peaks: the first month - 37%, and 24 months - 26%. On average patients had 0.62 fractures/patient/year, of which 17.4% in the perinatal period and 62% before age three. Most of the fractures occurred in the lower limbs (55.6%). All patients underwent medical treatment, starting at an average of 4.3 years. In follow-up sample ($n=14$) there was a decrease in the number of fractures after starting treatment with pamidronate (0.76 to 0.35 fractures/patient/year). Intramedullary rods were placed in nine patients (64.3%). In eight patients they were placed in the femur, four unilateral and four bilateral, with no prior history of fracture in three cases. There were no new fractures in the surgically treated bones.

Conclusion: OI is a disease with a wide clinical variability that mainly depends on its type. Despite no cure has been found, medical treatment with bisphosphonates and surgical treatment, with intramedullary rods, seems to reduce the incidence of new fracture occurrence.

Keywords: Osteogenesis Imperfecta; Child.

1. Departamento de Pediatria. Hospital Fernando Fonseca. Amadora. Portugal.

2. Serviço de Pediatria. Hospital de São Francisco Xavier (C.H.L.O.). Lisboa. Portugal.

3. Serviço de Pediatria, Hospital de São Teotónio. Viseu. Portugal.

4. Serviço de Ortopedia Infantil. Hospital Dona Estefânia (C.H.L.C.). Lisboa Portugal.

Recebido: 27 de Dezembro de 2011 - Aceite: 21 de Dezembro de 2012 | Copyright © Ordem dos Médicos 2013

INTRODUÇÃO

A osteogénese imperfeita (OI) é uma doença hereditária rara do tecido conjuntivo, caracterizada por fragilidade óssea e osteopenia.¹⁻³ É a doença óssea genética mais comum e a sua prevalência é de 1 : 10 000 – 20 000 nascimentos, porém as formas ligeiras são provavelmente sub-diagnosticadas.¹⁻⁵ Apenas 0,008% da população mundial é afectada por OI, admitindo-se actualmente meio milhão de doentes em todo o mundo. Em Portugal não existe registo nacional mas, tendo em conta a estimativa, poder-se-iam encontrar 660 portadores, sendo que apenas cerca de uma centena estão diagnosticados e em seguimento.⁶

A apresentação clínica da OI é extremamente variável, incluindo: susceptibilidade aumentada para fracturas, massa óssea reduzida, baixa estatura, deformidades esqueléticas progressivas, escleróticas azuladas, dentinogénese imperfeita, hiperlaxidão ligamentar e hipoacusia.^{1,3-5}

O prognóstico varia com o tipo de OI,^{1,4} podendo este ser abordado desde uma perspectiva clínica com a classificação descrita por Sillence em quatro tipos clínicos,⁷ ou numa classificação com maior peso do componente genético na que se encontram actualmente agrupados nove subtipos e cuja gravidade aumenta na seguinte ordem: tipo I < IV, V, VI, IX < III, VII, VIII < II.⁴ A aquisição de marcha independente e autonomia são influenciadas pelo número de fracturas e de deformidades e da idade em que se iniciam.³

Em cerca de 90%, a OI resulta de mutações com transmissão autossómica dominante em um de dois genes – COL1A1 e COL1A2, os quais codificam cadeias do colagénio tipo I.^{1,2,4,8} Os defeitos podem ser quantitativos (formas ligeiras a moderadas) ou qualitativos (formas graves ou letais).^{4,5} Mais recentemente têm sido descritas mutações em genes envolvidos na hidroxilação da prolina do colagénio tipo I.^{4,8} Há descrição de um tipo X com um fenótipo muito grave e que se associa a mutações num inibidor de uma protease. Os tipos V e VI têm etiologia desconhecida.⁴

A variabilidade clínica e funcional desta entidade requer uma abordagem multidisciplinar.¹ O tratamento da OI depende da sua gravidade e da idade do doente.⁴ Não existe cura para a OI,^{1,5} pelo que o objectivo da terapêutica é melhorar a capacidade funcional da criança, adoptando estratégias que optimizem a sua independência e facilitem a sua integração social, mais do que a melhoria exclusiva dos défices musculares e/ou articulares.³⁻⁵

O tratamento assenta em três pilares fundamentais: a terapêutica médica, com a utilização de bifosfonatos, a cirurgia ortopédica, com a colocação de cavilhas endomédulares e a reabilitação.³ O pamidronato condiciona aumento da massa óssea, diminui a dor músculo-esquelética, aumenta a altura dos corpos vertebrais e diminui a taxa de fracturas em crianças.^{6,8,9} As cavilhas telescópicas endomédulares têm provado ser o tratamento mais eficaz para a prevenção e correcção de fracturas e de deformidades dos ossos longos, melhorando a capacidade de marcha dos doentes e conduzindo a uma reabilitação de sucesso, mesmo nos doentes mais afectados.^{3,4} A fisioterapia, tendo

como coadjuvante a utilização de ortóteses, e apresenta um papel fundamental na prevenção da atrofia muscular, anquilose e perda de autonomia.³

Com o presente trabalho os autores propuseram-se descrever as características de uma amostra de crianças com OI, avaliar o tratamento aplicado e a evolução clínica pré e pós terapêutica.

MATERIAL E MÉTODOS

Sexo; Tipo de estudo: observacional, longitudinal, retrospectivo e analítico.

População e amostra: crianças e adolescentes (< 18 anos) com diagnóstico de OI. A amostra foi constituída por todas as crianças com OI seguidas neste Serviço e incluídas no protocolo de terapêutica com pamidronato, que teve início em 2001.

Duração e período: a recolha de dados foi efectuada durante o mês de Março de 2011. O período de estudo estendeu-se da data do início de seguimento do doente acompanhado há mais tempo, até à data de recolha dos dados. Portanto teve início em Maio de 1995 e término em Março de 2011.

Métodos de recolha e fontes de informação: Os dados foram colhidos através da consulta dos processos clínicos e do registo de enfermagem.

Definição conceptual e operacional das variáveis:

Idade de diagnóstico, definida como número de anos completos, ou meses no caso dos lactentes, à data do diagnóstico;

Antecedentes familiares de OI, definida como presença ou ausência de familiares com diagnóstico estabelecido de OI;

Idade de fractura, definida como número de anos completos, ou meses no caso dos lactentes, à data da fractura;

Tipo de OI, definido de acordo com a classificação clínica de Silence:⁷ I – ligeira, não deformante; II – morte perinatal; III – deformidade grave; IV – deformidade moderada;

Localização da fractura, definida como o local anatómico da fractura, operacionalizado em *membro superior*, *membro inferior* e *outras localizações*, incluindo as clavículas e a coluna vertebral;

1. **Número de fracturas**, definida como o número de fracturas pré e pós terapêutica médica e/ou cirúrgica; Esta variável subdividiu-se em fracturas/ano/doente (quociente entre o número de fracturas e os anos de seguimento do doente), fracturas/doente (número de fracturas por doente) e fracturas/osso (número de fracturas num determinado osso);

2. **Terapêutica médica/cirúrgica**, definida como realização ou não de terapêutica com pamidronato/colocação de cavilhas endomédulares, respectivamente;

3. **Idade de início do tratamento médico**, definida como número de anos completos, ou meses no caso dos lactentes, à data do início do tratamento médico;

4. **Ciclo de terapêutica médica**, definido como a realização de três infusões de Pamidronato endovenoso em três

dias consecutivos em dose e periodicidade adequada à idade do doente: menor de dois anos (0,5 mg/kg/dia; bi-mestral), entre os dois e três anos (0,75 mg/kg/dia; trimestral) e maior de três anos (1 mg/kg/dia; quadrimestral);

5. **Número de ciclos de terapêutica médica**, definida como o número de ciclos completos de terapêutica com pamidronato efectuados pelas crianças estudadas;

6. **Idade da terapêutica cirúrgica**, definida como número de anos completos, ou meses no caso dos lactentes, à data da colocação das cavilhas endomedulares;

7. **Complicações da terapêutica cirúrgica**, definidas como complicações directamente atribuídas à colocação de cavilhas endomedulares;

Recolha e tratamento dos dados: todos os dados

foram colhidos através de consulta dos processos hospitalares e dos registos de enfermagem relativos aos ciclos de terapêutica com pamidronato. Os dados obtidos foram codificados e registados no suporte informático Excel 2007® (Microsoft Corporation, EUA) tendo depois sido tratados com o software estatístico SPSS 17.0® (SPSS Inc, Chicago, IL).

Análise dos dados: a descrição dos dados teve como base a distribuição de frequências, medidas de tendência central e medidas de dispersão. Foram usados testes não-paramétricos para a análise estatística de eficácia do tratamento médico (Teste de Wilcoxon para amostras emparelhadas). Para a tomada de decisão adoptou-se o nível de significância de 5%.

Tabela 1 - Caracterização das 21 crianças do estudo

Doente	Sexo	Idade de Diagnóstico	Seguimento (anos)	Antecedentes Familiares de OI	Fracturas			Terapêutica
					Membro Inferior	Membro Superior	Outros	
1	M	5 dias	3,3	N	6	6	-	B + C
2	M	nascimento	3	N	4	-	-	B
3	F	nascimento	10,7	N	1	3	-	B
4	F	2 anos	6,6	N	2	1	1	B
5	F	18 meses	9,4	S	1	4	1	B
6	F	<i>in-utero</i>	11,2	N	3	1	-	B + C
7	M	2 anos	1,6	S	1	1	-	B
8	M	14 meses	6	S	4	-	-	B + C
9	M	2 anos	15,3	N	3	-	-	B + C
10	F	1 dia	13	N	1	2	-	B
11	M	2 anos	3	N	2	1	-	B
12	F	2 anos	2,6	N	2	-	-	B
13	M	nascimento	7,3	S	3	1	-	B + C
14	M	9 meses	0,6	S	1	3	-	B
15	F	<i>in-utero</i>	4,4	S	2	-	-	B
16	M	18 meses	8,4	S	2	1	-	B + C
17	M	4 anos	6,25	N	3	3	3	B
18	M	i	i	N	-	2	1	B
19	M	9 anos	7,7	N	1	-	-	B + C
20	F	i	i	N	3	3	-	B + C
21	M	2 anos	10	N	5	2	-	B + C

Legenda: M – Sexo masculino; F – Sexo feminino; N – Não; S – Sim; B – Terapêutica com bifosfonatos (Pamidronato); C – Terapêutica cirúrgica; i – incerto

RESULTADOS

A amostra em estudo ($n = 21$) apresentou predomínio do sexo masculino 61,9 (13 rapazes – 61,9% e 8 raparigas – 38,1%). A média de idades do diagnóstico da OI ($n = 19$) foi de 20,6 meses. O diagnóstico foi realizado abaixo dos 27 meses de vida, excepto em dois casos, em que ocorreu aos quatro e nove anos de idade, respectivamente. Verificaram-se dois picos de diagnóstico: no primeiro mês de vida (37%) e aos 24 meses (26%) (Tabela 1). Apenas 33% ($n = 7$) da amostra apresentava antecedentes familiares da doença, com presença sempre de familiares de primeiro grau. Destaca-se ainda a presença em 57% dos casos de mais do que um familiar com doença ($n = 12$).

Em 11 crianças encontrava-se definido o tipo de OI (cinco tipo I; três tipo III; três tipo IV).

Registou-se um total de 90 fracturas. Em média ocorreram 4,3 fracturas por doente. Das 19 crianças em que se conhece a data de diagnóstico, o seguimento médio foi de 6,9 anos (0,6 - 15,3 anos). Verificaram-se 0,62 fracturas/doente/ano.

Relativamente à localização das fracturas, 55,6% ($n = 50$) ocorreram no membro inferior, seguindo-se o membro superior, responsável por 37,8% ($n = 34$) das fracturas. Em 6,7% ($n = 6$) ocorreram fracturas noutras localizações, nomeadamente clavícula, costela e coluna.

Do total de fracturas ($n = 90$) foi possível identificar a idade em que ocorreram em 82% ($n = 74$) dos casos, sendo que 62% ($n = 46$) das fracturas verificaram-se nos três

primeiros anos de vida. No período perinatal verificaram-se 17,5% ($n = 13$). A idade média foi de 3,75 anos (*in útero* – 14,6 anos).

No membro inferior ocorreram 50 fracturas, não se conseguindo precisar a idade em que surgiram 11 delas. Das 39 fracturas em que a idade é conhecida, a idade média foi de 3,55 anos (*in útero* – 14,6 anos). Dois terços destas fracturas verificaram-se nos primeiros três anos de vida.

Das 34 fracturas do membro superior, conseguiu identificar-se a idade em que estas ocorreram em 31 casos. A idade média foi de 4,17 anos (*in utero*–12,1 anos). Os três primeiros anos de vida respondem por mais de metade dos casos (54,8%), verificando-se outro pico durante o sexto ano de vida (16,1%).

A idade média em que surgiram fracturas da clavícula e coluna foi de 2,33 anos, sendo que as fracturas da clavícula ocorreram exclusivamente durante o parto, e a da coluna ocorreu aos nove anos.

Em relação ao tratamento médico, todos os doentes realizaram tratamento com pamidronato sendo que apenas foi possível saber o número de ciclos realizado em 14 doentes, com uma média de 6,5 ciclos/doente (2 – 13 ciclos).

A média de idade de início do tratamento médico ($n = 18$) foi de 50 meses (2 – 120 meses), sendo que 55,6% dos casos iniciaram tratamento até aos 36 meses (Figura 1). Em média decorreram três anos e quatro meses (2 meses – 10 anos) entre o diagnóstico de OI e o início da terapêutica médica.

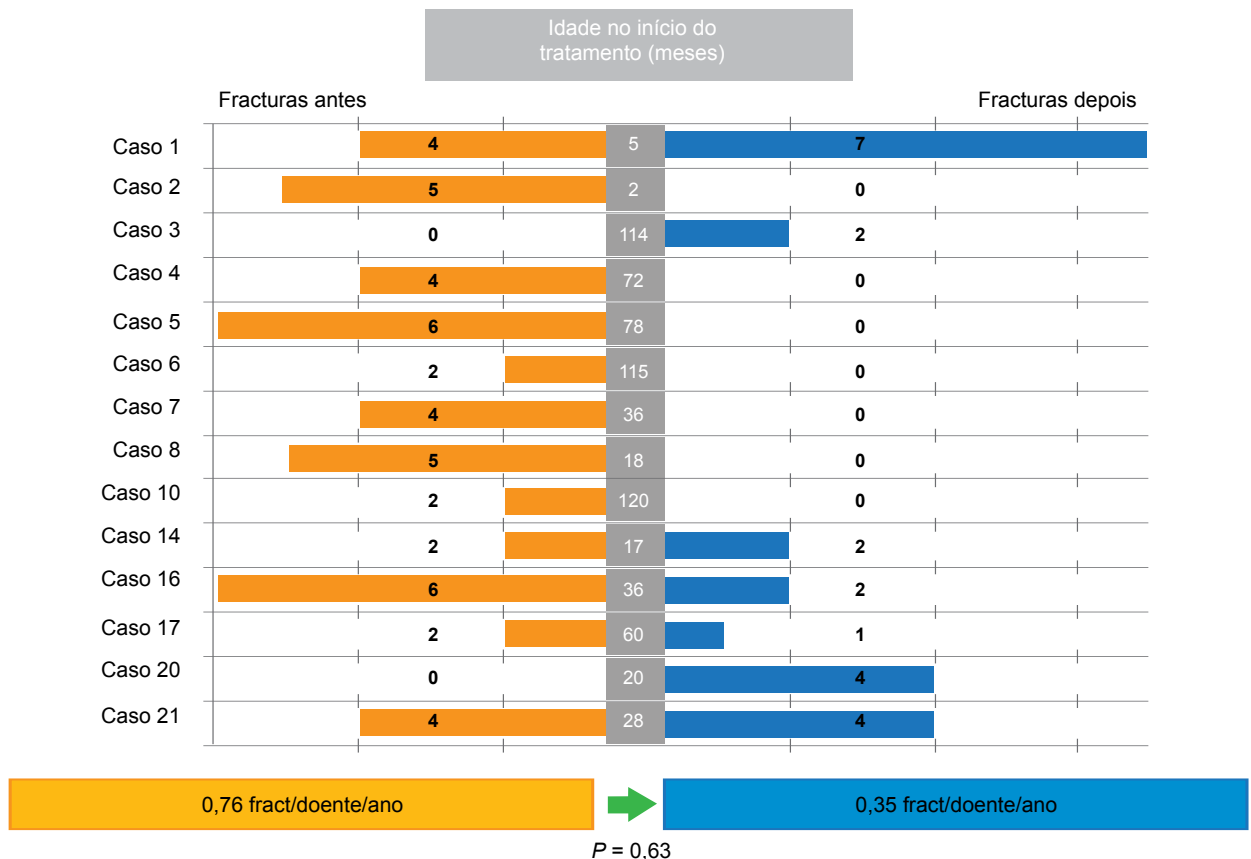


Figura 1 - Evolução pré e pós-terapêutica médica com Pamidronato.

Não foi possível o seguimento em sete doentes por transferência para outros hospitais. Nos restantes casos ($n = 14$), os doentes apresentaram em média antes do início do tratamento 3,3 fracturas por doente, o que representa 0,76 fracturas/doente/ano. Após o início do tratamento estes doentes apresentaram 1,57 fracturas/doente correspondendo a 0,37 fracturas/doente/ano e sete doentes não apresentaram novas fracturas durante um seguimento médio de quatro anos e dois meses (Fig. 1). Não se encontraram diferenças estatisticamente significativas entre a média de fracturas/doente antes e após o tratamento ($p = 0,63$ - Teste Wilcoxon).

Nos casos em que foi possível avaliar o seguimento ($n = 14$), foram colocadas cavilhas endomedulares em nove crianças (64,3%), com um número médio de 1,7 cavilhas por doente. A maioria destas foi colocada nos fémures, tanto unilateralmente como bilateralmente, ambas com quatro casos. Também foram encavilhados um úmero, uma tíbia e um cúbito.

A média de fracturas prévias ao encavilhamento nos ossos implicados era cerca de 1,4. Após a cirurgia não se verificaram novas fracturas nos ossos tratados. Em três casos foi efectuado encavilhamento sem história de fractura prévia nesse osso.

A média de idade para a primeira intervenção foi de 7,7 anos (2,5 – 15 anos). Todos os encavilhamentos descritos foram efectuados nos últimos três anos.

Num dos casos ocorreu migração da cavilha, cerca de um mês após a intervenção o que obrigou à revisão cirúrgica da cavilha sem complicações posteriores.

DISCUSSÃO

A amostra apresentada neste estudo ($n = 21$), ainda que pequena, representa um número significativo tendo em conta os cerca de 100 casos de OI diagnosticados e em seguimento em Portugal, entre adultos e crianças.⁶

A população alvo do nosso estudo, apresentou relativamente ao sexo um predomínio masculino:feminino de dois para um, no entanto não há descrições de que a doença seja mais prevalente em um dos sexos, o que está de acordo com a transmissão genética que lhe é atribuída: autossómica (dominante e raramente recessiva) ou com mutações esporádicas.⁴

Na nossa amostra apenas 33% apresentavam antecedentes familiares de OI. Tendo em conta que cerca de 75% dos casos de OI apresentam transmissão autossómica dominante e os casos de doença recessiva (logo pais apenas portadores) são raros, este facto pode estar relacionado com mosaïcismo parental (recentemente atribuído como factor causal em 16% das autossómicas dominantes)¹⁰ ou mutações de novo (25% dos casos de OI).

Relativamente à idade de diagnóstico esta varia com o subtipo da doença, cuja caracterização genética e clínica se encontrava ainda pendente à data de elaboração do estudo em dez casos. Assim, apenas podemos analisar os dados obtidos, e inferir o subtipo pelas descrições na literatura. Foram diagnosticados no período neonatal 37%

($n = 7$) dos casos, o que é típico de apresentações mais graves como a OI tipo II e III.⁴ Entre os 18 - 24 meses, idade após a qual já todas as crianças devem ter iniciado a marcha, verificou-se o diagnóstico de 37% dos casos, o que pode ser atribuído a subtipos de OI mais leves, I e IV, que caracteristicamente são diagnosticadas nestas idades. De referir ainda que parece haver um atraso no diagnóstico, sendo que este se pode prender com o desconhecimento dos clínicos acerca das características da doença, uma vez que em aproximadamente 25% dos casos existe uma mutação de novo e existe uma frequência de mosaïcismo aparentemente elevada.

A OI caracteriza-se por fragilidade óssea e osteopenia, condicionando o aparecimento de fracturas por traumatismos *minor* ou mesmo espontâneas.¹⁻³

A apresentação clínica é muito variável, nomeadamente no que se refere à susceptibilidade a fracturas.^{1,3-5} Esta depende, entre outros factores, do tipo de OI e da idade dos doentes. Nos tipos de OI com gravidade moderada a grave (Tipos III, IV, V, VI) ocorrem, em média, duas fracturas/ano.² Neste estudo, em apenas 11 processos clínicos estava registado o tipo de OI, podendo este facto dever-se a múltiplos factores, nomeadamente registos incompletos e incerteza diagnóstica, cuja confirmação é genética. Nas 21 crianças incluídas no estudo, verificaram-se em média 0,76 fracturas/doente/ano. Admite-se que este valor seja condicionado pela presença de diferentes tipos de OI na população estudada e pelo tratamento instituído. A provável presença de formas moderadas a graves da doença poderá justificar a percentagem de fracturas no período perinatal 17,5%.^{1,4}

Na idade pediátrica, essencialmente nos períodos de maior crescimento ósseo, a incidência de fracturas é mais elevada, diminuindo consideravelmente após a puberdade.^{4,8} Neste estudo quase dois terços das fracturas (62%) ocorreram nos primeiros três anos de vida. Sendo um período de crescimento intenso e coincidindo com a aquisição de aptidões motoras importantes como a marcha, condizna maior risco de acidentes e traumatismos, aumentando o risco de fractura.

Mais de metade das fracturas (55,6%) verificaram-se no membro inferior, que está sujeito a maior carga e tem um risco significativo de traumatismo, ainda mais importante nas crianças mais jovens. As quedas também podem ter contribuído para a percentagem significativa de fracturas no membro superior.

No grupo de doentes estudado, todos os doentes realizaram tratamento com bifosfonatos (pamidronato). O início da terapêutica ocorreu, em média, 40 meses após o diagnóstico de OI, e em 52,4% dos casos iniciaram antes dos 36 meses de vida, o que pode estar relacionado com o facto de o tratamento ter sido iniciado nesta Unidade no ano de 2001 contemplando crianças com diagnóstico prévio de OI (cinco casos) ou por um atraso no processo de encaminhamento e acompanhamento dos doentes até chegarem à consulta da especialidade. Não se encontra descrita uma altura adequada para o início da terapêutica com bifosfo-

natos, estando esta indicada a partir do diagnóstico de OI,⁴ tendo sido realizado com sucesso em crianças por baixo dos três meses de idade.¹¹

O objectivo do tratamento médico é o aumento da mineralização óssea com a consequente redução do número de fracturas e melhoria da qualidade de vida dos doentes.⁹ Nos nossos doentes houve, em geral, uma diminuição no número de fracturas após o tratamento médico para cerca de metade (de 0,76 para 0,37 fracturas/doente/ano), e ainda que sem aparente significado estatístico supõe um avanço na qualidade de vida destas crianças. Num estudo realizado por Glorieux,¹² as fracturas passaram de 2,3 para 0,6 para fracturas/doente/ano após o início da terapêutica com pamidronato. Estes resultados são influenciados pela idade, gravidade da OI, capacidade de ambulação e ambiente social.¹¹ Salienta-se a dificuldade de atribuir esta melhoria apenas aos bifosfonatos isoladamente sem ter em conta a contribuição do tratamento cirúrgico para estes resultados.

Os primeiros relatos do uso do pamidronato no tratamento de doentes com osteogénese imperfeita grave datam de 1998¹³ e desde essa altura, na literatura são diversos os estudos que avaliam o uso de tratamento com bifosfonatos na OI. Estas análises partilham as características de serem ensaios não aleatorizados, terem populações de estudo pequenas, pouca experiência na idade pediátrica e critérios de avaliação diferentes, o que faz difícil a sua comparação.^{2,5,14-16} Parece demonstrada a utilidade dos bifosfonatos no aumento da densidade óssea,⁹ sendo ainda discutível o nível de impacto sobre a diminuição do número de fracturas ou da dor óssea. De acordo com Glorieux¹² os benefícios da utilização de bifosfonatos são claros, referindo que diminuem o número de fracturas e a dor, aumentam a massa muscular e a velocidade de crescimento. Porém, o autor salienta também alguns aspectos deletérios da sua utilização, como a diminuição da remodelação óssea, da reabsorção da cartilagem de crescimento e o atraso da cura nos locais de osteotomia.¹²

Recentemente foi descrito que o uso de bifosfonatos no tratamento de crianças com OI reduziria o número de intervenções cirúrgicas no tratamento das fracturas destes doentes, o que suporia uma melhoria na qualidade de vida destas crianças.¹⁷

O papel da vitamina D nas doenças genéticas ósseas tem sido pouco estudado na idade pediátrica. Um estudo recente de Edouard,¹⁸ revelou uma correlação positiva entre os níveis de vitamina D e a densidade mineral óssea lombar, pelo que a suplementação com vitamina D nos casos de OI poderia ter um impacto positivo no objectivo de aumentar a densidade óssea e poderia estar recomendada nestes doentes.

No presente estudo foram colocadas cavilhas em 64,3% ($n = 9$) dos doentes seguidos, sendo que após este tratamento não se verificaram novas fracturas. A cirurgia atempada com introdução de cavilhas endomedulares e osteotomia previne e corrige deformidades dos ossos longos e diminui a frequência de fracturas.^{1,3-5} A necessidade destas

intervenções é mais frequente no fémur e tibia, enquanto a fixação do úmero é menos frequente e a do antebraço raramente tem indicação,⁴ tal como foi verificado no nosso estudo.

A colocação de cavilhas antes dos três anos e meio nos membros inferiores melhora o desenvolvimento psicomotor.⁴ Neste estudo, a média de idades de colocação de cavilhas foi de 7,7 anos. Porém, e dado que o consenso acerca da abordagem cirúrgica na OI é relativamente recente, é de salientar que todos os encavilhamentos foram efectuados nos últimos três anos.

A complicação *major* é a migração da cavilha,⁴ tal como o ocorrido num caso nesta série. Podem ocorrer novas fracturas nos ossos encavilhados, mas, nesses casos, as cavilhas impedem o desalinhamento, reduzem o tempo de cura e a necessidade de talas ou gesso.⁴

O presente estudo apresenta algumas limitações. Trata-se de um estudo retrospectivo, com uma amostra de conveniência constituída apenas pelos doentes seguidos num Hospital Pediátrico, não sendo representativo, pelo que não se podem inferir resultados para outras populações. No entanto, a amostra é constituída por 21 indivíduos, que representam cerca de um quinto dos diagnósticos de OI em Portugal, sendo um número considerável de doentes tendo em conta a raridade da doença. Por outro lado, a colheita de dados baseou-se na consulta de processos clínicos e registos manuscritos, podendo ter sido perdida informação ao longo dos anos ou mesmo não ter sido registada, justificando assim alguns lapsos de informação neste estudo. A análise dos dados não teve em consideração os diferentes tipos de OI, dado que em alguns casos essa informação não estava disponível, o período de seguimento não foi uniforme e em 17,8% dos casos era desconhecida a idade em que ocorreram as fracturas. Na avaliação dos efeitos da terapêutica médica (com bifosfonatos) e cirúrgica não foi avaliado o impacto da utilização conjunta destas duas abordagens em alguns casos nem de outros tratamentos. Os autores consideram que em estudos futuros seria interessante avaliar a funcionalidade, a dor e a qualidade de vida antes e depois da instituição do tratamento, assim como avaliar o incremento da densidade óssea e o impacto sobre o número de fracturas da terapêutica com bifosfonatos.

CONCLUSÃO

Dos resultados apresentados depreende-se 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 objectivos 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 fracturas nas formas moderadas-graves.

No presente estudo observámos que a associação entre a terapêutica médica e cirúrgica traz benefícios óbvios com a redução do número de fracturas, reforçando a noção de que a abordagem multidisciplinar destes doentes é primordial. Sendo assim todos os esforços devem ser concen-

trados neste objectivo, permitindo uma melhor qualidade de vida para estes doentes.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

- Fano V, Rodríguez CM, Del Pino M, Buceta S, Obregón MG, Primomo C, et al. Osteogénese imperfecta. Evaluación clínica, funcional y multidisciplinaria de 65 pacientes. *An Pediatr*. 2010;72:324-30.
- Chevrel G, Cimaz R. Osteogenesis imperfecta: new treatment options. *Curr Rheumatol Rep*. 2006;8:474-9.
- Alguacil-Diego D, Molina Rueda F, Gómez Conches M. Tratamiento ortésico en pacientes con osteogénese imperfecta. *An Pediatr*. 2011;74:131.e1-131.e6.
- Monti E, Motte S M, Frascini p, Brunelli P, Forlino A, Venturi G, et al. Current and emerging treatments for the management of osteogenesis imperfecta. *Ther Clin Risk Manag*. 2010;6:367-81.
- Castillo H, Samson-Fang L. Effects of bisphosphonates in children with osteogenesis imperfecta: an AACPDM systematic review. *Dev Med Child Neurol*. 2008; 51:17-29.
- Associação Portuguesa de Osteogénese Imperfeita - Incidência. Lisboa: APOS; 2010. [acedido em 10 de Julho de 2011]. Disponível em: <http://www.freewebs.com/aposteogeneseimperfeita/incidencia.htm>.
- Sillence DO, Senn A, Danks DM: Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet* 97;16:101-16.
- Shapiro J, Thompson C, Wu Y, Nunes M, Gillen C. Bone Mineral density and fracture rates in response to intravenous and oral bisphosphonates in adult osteogenesis imperfect. *Calcif Tissue Int*. 2010;87:120-9.
- Phillipi CA, Remington T, Steiner RD. Bisphosphonate therapy for Osteogenesis Imperfecta. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008:CD005088.
- Pyott SM, Pepin MG, Schwarze U, Yang K, Smith G, Bryers P. Recurrence of perinatal lethal osteogenesis imperfecta in sibships: Parsing the risk between parental mosaicism for dominant mutations and autosomal recessive inheritance. *Genet Med*. 2011;13:125-30.
- Plotkin H, Rauch F, Bishop NJ, Montpetit K, Ruck-Gibis J, Travers R, et al. Pamidronate treatment of severe osteogenesis imperfecta in children under 3 years of age. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:1846-50.
- Glorieux FH. Experience With Bisphosphonates in Osteogenesis Imperfecta. *Pediatrics*. 2007;119:S163.
- Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med*. 1998;339:947-52.
- Dimeglio LA, Ford L, McClintock C, Peacock M. A comparison of oral and intravenous bisphosphonate therapy for children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatric Endocrinol Metabol*. 2005;18:43-53.
- Gatti D, Antoniazzi F, Prizzi R, Braga V, Rossini V, Tato L, et al. Intravenous neridronate in children with osteogenesis imperfecta: A randomized controlled study. *J Bone Mineral Res*. 2005;20:758-63.
- Ward LM, Rauch F, Whyte MP, D'Astous J, Gates PE, Grogan D, et al. Alendronate in the treatment of pediatric osteogenesis imperfecta. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:355-64.
- Graaf F, Verra W, Pruijs JEH, Sakkars RJ. Decrease in outpatient department visits and operative interventions due to bisphosphonates in children with osteogenesis imperfecta. *J Child Orthop*. 2011;5:121-5.
- Edouard T, Gorieux FH, Rauch F. Predictors and correlates of vitamin D status in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:3193-8.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Os autores declaram a inexistência de fontes de financiamento.